

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PT/EP 03/09780

REC'D 27 NOV 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 41 152.2

Anmeldetag: 05. September 2002

Anmelder/Inhaber: Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
mbH (GBF), Braunschweig/DE

Bezeichnung: Tubulysin-Biosynthese-Gene

IPC: C 07 H, C 12 N

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

W. Wehner
Wehner

Unser Zeichen: 13289
Neue Deutsche Patentanmeldung
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH

Tubulysin-Biosynthese-Gene

Tubulysine sind bereits als eine neue, auf das Tubulin-Skelett wirkende Substanzfamilie aus Myxobakterien in Irsee vorgestellt worden; vgl. PCT/EP 97/05095 und DE 100 08 089.8 und die darin angeführte Literatur. Im Gegensatz zu den Epothilonen zeigen diese eine mikrotubuli-abbauende Wirkung sowie die vermehrte Ausbildung von Zentrosomen. Mit einer Cytotoxizität von $IC_{50} = 10 - 500$ pg sind die Tubulysine als potentielle Cytostatika von besonderem Interesse.

Die Tubulysine haben eine cytostatische oder antimitotische Wirkung auf Pilze, humane Tumore oder Krebszelllinien und andere tierische Zellkulturen (vgl. Tabelle). Sie führen in den Zellen zu einem raschen Abbau des Mikrotubuli-Gerüsts. Das Aktinskelett bleibt erhalten. Adhärent wachsende L929-Maus-Zellen vergrößern unter dem Einfluß der Tubulysine ihr Zellvolumen, ohne sich zu teilen, und entwickeln große Zellkerne, die dann in einem apoptischen Vorgang zerfallen.

Wirkunsspektrum

<u>Pilze</u>	<u>Hemmhof [mm]</u>	
	<u>Tubulysin A</u>	<u>Tubulysin B</u>
<i>Aspergillus niger</i>	20	18
<i>Botrytis cineria</i>	23	18
<i>Coprinus cinereus</i>	20	
<i>Pythium debaryanum</i>	20	

Agardiffusionstest: 20 µg pro Testblättchen 6 mm Durchmesser

<u>Humane Krebszellinien</u>	<u>IC₅₀ [ng/ml]</u>		
	<u>Tubulysin A</u>	<u>Tubulysin B</u>	<u>Tubulysin C</u>
KB-3-1 (DSM ACC 158)	0,01	0,02	0,1
K-562 (ATCC CCL 243)	0,1	0,2	1,5
L-60 (ATCC-CCL 240)	0,04	0,08	0,4

Tierische Zellinien

L929, Maus (ATCC CCL1)	0,2	0,4	2
Pt K2, <i>Potorous tri-</i> <i>dactylis</i> (ATCC CCL 56)	0,2	0,2	2

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung ein ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül, das mit einem ss-DNA-Molekül gemäß (i) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zu jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von dem ss-DNA-Molekül gemäß (i) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines ss-DNA-Moleküls gemäß (i) oder (ii) komplementär ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein ds-DNA-Molekül aus einem erfindungsgemäßen ss-DNA-Molekül und einem dazu komplementären Strang.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 3.308 bis 1 (ORF 16) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 4706 bis 3453 (ORF 15) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 5719 bis 7164 (ORF 14) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (iv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 9557 bis 7317 (ORF 13) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (v) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 12193 bis 10550 (ORF 12) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 12841 bis 13881 (ORF 11) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 14833 bis 13835 (ORF 10) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (viii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 14942 bis 15586 (ORF 9) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 15847 bis 16983 (ORF 8) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (x) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 21154 bis 18809 (ORF 7) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 22366 bis 23532 (ORF 6) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 24591 bis 26513 (ORF 5) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 26597 bis 27517 (ORF 4) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 29858 bis 30400 (ORF 3) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 31220 bis 32392 (TubA) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 33056 bis 32397 (ORF 2) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 34195 bis 33074 (TubZ) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35422 bis 34205 (ORF 1) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35522 bis 40147 (TubB) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 40144 bis 48021 (TubC) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 48011 bis 58558 (TubD) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 58551 bis 62096 (TubE) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 62103 bis 70616 (TubF) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiv) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x),

(xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii) oder (xxiii) unter stringenten Bedingungen hybridisierbar ist und insbesondere dieselbe Anzahl von Basen aufweist; und

(xxv) ss-DNA-Molekül, das mit einem ss-DNA-Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii) oder (xxiii) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zu jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von diesem ss-DNA-Molekül hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und

(xxvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines Moleküls gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv) oder (xxv) komplementär ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein ds-DNA-Molekül aus einem derartigen erfindungsgemäßen ss-DNA-Molekül und einem dazu komplementären Strang.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35747 bis 36769 (Domäne C des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 37184 bis 39817 (Domäne A des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 38369 bis 39730 (Domäne NMT des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 39818 bis 40069 (Domäne PCP des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (v) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 40372 bis 41397 (Domäne C des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 41824 bis 43215 (Domäne A des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 43216 bis 43461 (Domäne PCP des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (viii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 43552 bis 44574 (Domäne C des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (ix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 44980 bis 47631 (Domäne A des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (x) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 46153 bis 47547 (Domäne NMT des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 47632 bis 47868 (Domäne PCP des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 48011 bis 49321 (Domäne KS des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 49622 bis 50584 (Domäne AT des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 51473 bis 52309 (Domäne KR des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 53066 bis 53980 (Domäne ER des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 54158 bis 54460 (Domäne ACP des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 54461 bis 55870 (Domäne HC des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 56000 bis 57412 (Domäne A des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 57413 bis 57643 (Domäne PCP des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 58689 bis 59714 (Domäne C des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 60156 bis 61697 (Domäne A des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 61698 bis 61967 (Domäne PCP des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 62127 bis 63320 (Domäne KS des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 63711 bis 64676 (Domäne AT des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xxv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 64959 bis 65882 (Domäne KR des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 65985 bis 67061 (Domäne CMT des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 67242 bis 67829 (Domäne DH des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 68247 bis 69128 (Domäne ER des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 69360 bis 69605 (Domäne PCP des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 69759 bis 70586 (Domäne TE des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxxi) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix) oder (xxx) unter stringenten Bedingungen hybridisierbar ist und insbesondere dieselbe Anzahl von Basen aufweist;

(xxxii) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix) oder (xxx) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zur jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von diesem ss-DNA-Molekül hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und

(xxxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines Moleküls gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix), (xxx), (xxxi) oder (xxxii) komplementär ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein ds-DNA Molekül aus einem erartigen ss-DNA-Molekül und einem dazu komplementärem Strang.

Ferner betrifft die Erfindung Varianten oder Mutanten, die aus einer Substitution, Insertion oder Deletion von Nucleotiden oder einer Inversion von Nucleotid-Segmenten eines erfindungsgemäßen ss-DNA-Moleküls oder eines erfindungsgemäßen ds-DNA-Moleküls resultieren, wobei diese Varianten und Mutanten Enzym-Varianten oder Enzym-Mutanten für die Produktion von Sekundärstoff(en) mit den eingangs geschilderten und für Tubulysine charakteristischen Eigenschaften kodieren, insbesondere mit der cytostatischen Wirkung. Der Fachmann ist mit Massenscreening vertraut.

Ferner betrifft die Erfindung RNA

- (a) mit einer Sequenz entsprechend der eines erfindungsgemäßen ss-DNA-Moleküls oder
 - (b) mit einer Sequenz einer RNA gemäß (a), aber in Gegenrichtung (anti-sense), oder
 - (c) mit einer Sequenz einer RNA gemäß (a) oder (b) und mit einem dazu komplementären Strang,
- jeweils gegebenenfalls als Element eines rekombinanten Vektors.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung einen rekombinanten Vektor, insbesondere Expressionsvektor mit einem erfindungsgemäßen DNA-Molekül.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Zelle, insbesondere zur Expression, in die ein erfindungsgemäßes DNA-Molekül oder ein erfindungsgemäßer Vektor integriert ist.

Die erfindungsgemäße Zelle kann sich von kultivierbaren Bakterien wie Myxobakterien wie *Angiococcus*, insbesondere *A. disciformis*, *Archangium*, insbesondere *A. gephyra*, *Escherichia coli*, *Pseudomonaden* oder *Actinomyceten* herleiten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Verwendung eines erfindungsgemäßen Vektors für die Transformation von Zellen oder Organismen zur transienten oder permanenten Expression eines oder mehrerer Proteine (Expressionsprodukt(e)), das (die) durch eine DNA (ssDNA oder dsDNA) des Vektors kodiert wird (werden).

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Zelle zur enzymatischen

Biosynthese, Mutasynthese oder Partial-Synthese eines Tubulysins, insbesondere Tubulysin A, B, C, D, E und/oder F.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Expressionsprodukt eines erfindungsgemäßen DNA-Moleküls oder eines erfindungsgemäßen Vektors oder einer erfindungsgemäßen Zelle.

1. Identifizierung des Tubulysin-Biosynthesecusters in *Angiococcus disciformis* An d48 durch mariner Transposon-Mutagenese mittels pMycoMar

Die Identifizierung des Tubulysin-Biosynthesecusters wurde durch die Erstellung einer Transposon-Mutantenbank aus *Angiococcus disciformis* An d48 mittels pMycoMar durchgeführt. Rubin & Mekalanos (1999) entwickelten aus dem mariner Element *Himar1* das Plasmid pMycoMar, welches ein einfaches Transposonssystem darstellt, das effizient Bakterien *in vivo* infizieren und Insertions-Mutanten generieren kann. Dieses Plasmid enthält das Mini-Transposon *magellan4*, bei dem das Tn5 Kanamycin-Resistenzgen und der *oriR6K* von den inverted repeats des *Himar1* flankiert sind. Zusätzlich ist die *Himar1* Transposase unter der transkriptionalen Kontrolle des T6 Promotors in das mycobakterielle Temperatur-sensitive Replicon pPR23 kloniert worden. Das pMycoMar kodiert ebenfalls ein Gentamycin-Resistenzgen.

Das *Himar1* zeichnet sich bei der Transposition durch eine TA Dinucleotid-Erkennungssequenz aus. Daher kann es zufällig in ein Wirts-Genom integrieren und statistisch gesehen alle aktiven Gene durch eine Insertions-Mutation ausschalten. Aufgrund dieser

Tatsache sollte eine Mutantenbank aus An d48 generiert und das Tubulysin-Biosynthesecoluster durch eine Knockout-Mutante identifiziert werden.

Alternativ kann man auch von *Archangium gephyra* DSM 11092 ausgehen und nach einem Protokoll von Biozym Diagnostic (Oldendorf, DE; Katalog TSM99K2; pEZ::TN<KAN-2> Tnp Transposome-Kit) arbeiten.

1.1 Generierung der Mutantenbank

Für eine Elektrotransformation von *A. disciformis* An d48 wurden zwei verschiedene Protokolle verwendet. Diese Protokolle wurden für die Myxobakterien *Stigmatella aurantiaca* (Stamm & Plaga;1996) und *Myxococcus xanthus* (Kashefi & Hartzell, 1995) etabliert. Die beiden Methoden zeigten in der Transformationseffizienz des *A. disciformis* An d48 keinen Unterschied, so dass die Elektrotransformation zur Erstellung der Transposonbank nach dem Protokoll für *Stigmatella aurantiaca* durchgeführt wurde. Im folgenden sind die beiden Protokolle aufgeführt.

1.1.1. Elektrotransformation von *Angiococcus disciformis* An d48 nach *Stigmatella aurantiaca*-Protokoll

Eine in 50 ml Tryptonmedium (10 g Trypton; 2 g MgSO_4 , 0,1 % Vitamin B12 [10 ng/ml]; 0,2 % Glucose auf 1 l Medium; pH7,2) gewachsene *A. disciformis* Kultur wird bis $2 \cdot 10^8$ Zellen / ml bei 30°C kultiviert. Ausgehend von einer Generationszeit von 6 Stunden, wurde diese Kultur am Vortag so angeimpft, dass rechnerisch diese Zelldichte erreicht wird. Die Kultur wird bei 20°C abzentrifugiert (20min; 4000rpm) und die Zellen im gleichen Volumen Waschpuffer (5 mM HEPES/NaOH, 0,5 mM CaCl_2 , pH 7,2) resuspendiert. Nach erneuter Zentrifugation wird in 25 ml Puffer

resuspendiert und erneut abzentrifugiert. Vor diesem Zentrifugationsschritt wird die absolute Zellzahl innerhalb der 25 ml bestimmt, so dass rechnerisch $1 \cdot 10^9$ Zellen/ 40 μ l resuspendiert werden.

Elektroporationsbedingungen:

1-3 μ g DNA und 40 μ l Zellsuspension werden gemischt und in eine auf Eis gekühlte Elektroporationsküvette (0,1 cm) gegeben. Die Elektroporation wird bei 200 Ω , 25 mF und 0,85 kV / cm durchgeführt.

Direkt nach der Elektroporation wird 1 ml Tryptonmedium zugegeben. Nach Transfer in 50 ml Tryptonmedium werden die Zellen für eine phänotypische Expression 6 h bei 30°C geschüttelt. Danach wird die Kultur abzentrifugiert (20 min, 4000 rpm, 20°C) und in 1 ml Trypton resuspendiert. Ausgehend von einer 100 %-igen Überlebensrate der Zellen wird eine Verdünnungsreihe erstellt und $1 \cdot 10^8$ - $1 \cdot 10^4$ Zellen werden mit 3 ml Trypton-Softagar auf Kanamycin haltigen (50 μ g / ml) Tryptonplatten plattiert. Diese Platten werden bei 30°C inkubiert und nach 5 - 8 Tagen sind die ersten Klone zu sehen.

1.1.2. Elektrotransformation von *Angiococcus disciformis* An d48 nach *Myxococcus xanthus*-Protokoll

Die Wachstumsbedingungen der Vor- und Hauptkultur sowie Zentrifugationen und das abschließende Einengen der Zellzahl wurden genauso durchgeführt wie unter 1.1.1. angegeben ist. Dies ist abweichend vom Standardprotokoll für *Myxococcus xanthus* optimiert worden.

Elektroporationsbedingungen:

1-3 μg DNA und 40 μl Zellsuspension werden gemischt und in eine auf Eis gekühlte Elektroporationsküvette (0,1 cm) gegeben. Die Elektroporation wird bei 400 Ω , 25 μF und 0,65kV / cm durchgeführt.

Direkt nach der Elektroporation wird 1 ml Tryptonmedium zugegeben und in einem 1,5 ml Eppendorf-Reagenzgefäß für 6 h bei 30°C geschüttelt. Ausgehend von einer 100%-igen Überlebensrate der Zellen wird eine Verdünnungsreihe erstellt und $1 \cdot 10^8$ - $1 \cdot 10^4$ Zellen mit 3 ml Trypton-Softagar auf Kanamycin haltigen (50 μg / ml) Tryptonplatten plattiert. Diese Platten werden bei 30°C inkubiert und nach 5 - 8 Tagen sind die ersten Klone / Mutanten zu sehen, die mittels Impföse gepickt wurden.

1.2 Kultivierung der Transposonmutanten

Die Mutanten wurden in 96'er Mikrotiter-Platten in 200 μl M7-Medium (5 g Probion; 1 g CaCl_2 ; 1 g MgSO_4 ; 1g Hefeextrakt; 5 g Stärke; 10 g HEPES; 0,1 % Vitamin B12 [10 ng / ml] auf 1 l Medium; pH7,4) bei 32°C inkubiert und nach 10 Tagen eine Kopie der gesamten Bank erstellt. Dafür wurden 50 μl Kultur jeder Mutante in neue Mikrotiter-Platten mit 100 μl M7-Medium transferiert. Nach weiteren sieben Tagen Inkubation wurde eine Kopie bei -80°C als Dauerkulturen eingefroren. Die verbleibende Kopie der Bank wurde extrahiert, der Extrakt mittels Toxizitätstest auf generierte Tubulysin Knockout-Mutanten untersucht.

Bei der Identifizierung von Mutanten, die in dieser Analytik Veränderungen zum Wildtyp zeigten (keine Zellkernfragmentierung), wurden diese aus der Dauerkultur rekultiviert. Zur Kontrolle der erzielten Ergebnisse sollten 50 ml M7-Medium Großkulturen der entsprechenden Mutanten erneut getestet werden. Bei eventuellen Tubulysin Knockout-Mutanten wurden die Extrakte

zunächst über einen HPLC-Lauf fraktioniert und anschließend die Fraktionen mittels Toxizitätstest auf Tubulysin untersucht. Durch die vorhergehende Fraktionierung wird eine Maskierung der Tubulysin-Wirkung durch Myxothiazol vermieden. Da die beiden Sekundärmetabolite verschiedene Retentionszeiten bei der Elution von einer C-14 Säule besitzen, liegen beide im folgenden Toxizitätstest in unterschiedlichen Fraktionen vor.

1.3 Toxizitätstest

Die Mini-Kulturen aus den 96-Mikrotiterplatten wurden nach Kultivierung durch Stickstoff-Begasung auf einem Heizblock bei 37°C eingetrocknet. Danach wurden die Zellpellets über 2 h in 100 µl Methanol resuspendiert und jeweils 10 µl für den folgenden Toxizitätstest eingesetzt, um eine Tubulysin-Produktion der jeweiligen Mutante detektieren zu können.

Für diesen Test werden L929 Zellen in DMEM-Medium (Invitrogen, Groningen) bei 37°C kultiviert und danach mittels Zellschaber vorsichtig geerntet. Diese Zellsuspension wird anschließend 1 : 10 mit DMEM verdünnt und 120 µl pro Öffnung einer 96-Mikrotiterplatte verteilt. Diese werden anschließend mit den 10 µl Zellextrakt der einzelnen Transposon-Mutanten versetzt und für fünf Tage bei 37°C inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit werden die L929 Zellen mikroskopisch auf ZellkernfrAGMENTIERUNG untersucht, was ein Zeichen für Tubulysineinwirkung ist. Bei Zellen, die keine ZellkernfrAGMENTIERUNG zeigten, wurden die entsprechenden Mutanten als mutmaßliche Tubulysin Knockout-Mutanten identifiziert. Die Extrakte dieser Mutanten wurden in 50 ml M7-Medium (+ 1ml Absorber-Harz XAD-16 von Rohm & Haas) angezogen und die Zellkerne der L929-Zellen nach durchgeführtem Toxizitätstest zusätzlich durch eine Anfärbung des Chromosoms

mittels DAPI-Färbung auf eine Zellkernfragmentierung bzw. Tubulysin-Produktion untersucht.

1.4 Bestimmung des Integrationsgenortes der Tubulysin Knockout-Mutanten in der An d48 mariner vermittelten Mutantenbank mittels Transposon-recovery

In der generierten Mutantenbank konnten mittels Toxizitätstest fünf Mutanten identifiziert werden (MutT176, 524, 781, 794 und 929), die kein Tubulysin produzierten. Dieses Ergebnis konnte nach Rekultivierung der Mutanten aus der Dauerkultur und erneuter Analyse bestätigt werden. Um Informationen zu erhalten, in welchen Bereich des Genoms das *HimarI* Element transponiert ist, wurde ein Transposon-recovery durchgeführt. Bei dieser Methodik wird die chromosomale DNA der jeweiligen Mutante mit verschiedenen Restriktionsenzymen geschnitten, die nicht innerhalb der bekannten *magellan4* Sequenz schneiden. Die restringierte DNA wird ligiert, nach Transformation in DH5 α / λ pir-Zellen wird auf Kanamycin haltigen LB-Platten bei 37°C inkubiert. Auf diesen Platten können nur solche *E.coli* Zellen wachsen, die ein Plasmid mit dem *magellan4* und somit dem Tn5 Kanamycin-Resistenzgen enthalten. Solch ein Plasmid enthält an den Enden des Transposons chromosomale DNA aus An d48. Diese Plasmide können in den *E.coli* Zellen DH5 α / λ pir replizieren, da innerhalb der Transposon Sequenz der *oriR6K* sitzt. Das Transposon wurde so aus dem jeweiligen Genom isoliert und mit den Primern K388 und K389 ansequenziert. Die erhaltenen Sequenzen wurden dann gegen die Genbank auf Homologien zu bekannten Genen hin untersucht und zeigten dabei hohe Ähnlichkeiten zu nicht ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS) aus bekannten Sekundärmetabolit-Biosynthesegenclustern wie denen des Myxothiazols, Nostopeptolids und Saframycins. Diese Analysen

waren eindeutige Hinweise dafür, dass es sich dabei um Sequenzfragmente aus dem gesuchten Tubulysin-Gencluster handelt. Durch Restriktions- und Southernanalysen wurde die Größe der einzelnen Transposon-Plasmide und ihre relativen Integrationsorte zueinander (innerhalb des Genclusters) bestimmt.

1.4.1. Transposon-recovery

Isolieren chromosomaler DNA nach Standardprotokollen aus 50 ml tryptonmedium-Kultur jeder *A. disciformis* An d48 Mutante. Von dieser DNA werden 5 μ g für die folgende Ausklonierung des Transposons verwendet, indem zunächst eine Restriktion durchgeführt wird. Dabei wurden die Enzyme *NotI* und *BamHI* verwendet, die keine Restriktionsstelle innerhalb des *magellan4* haben und statistisch relativ häufig in GC-reicher DNA schneiden sollten.

Verdau der genomischen DNA mit *NotI* bzw. *BamHI*:

5 μ g DNA
 + 3 μ l 10 x NEB Puffer
 3 μ l 100 x BSA
 + 10 U Restriktionsenzym (*BamHI* bzw. *NotI*)
 + x μ l dest. H₂O
 30 μ l Ansatz für 3 h bei 37°C inkubieren \Rightarrow wiederum 10 U Enzym zu den Restriktionsansätzen zugeben und weitere 2 h bei 37°C inkubieren.

Fällen der restringierten DNA und folgende Ligation

Der gesamte Restriktionsansatz von 30 μ l wird mit 1 Vol. Chloroform/Phenol versetzt und für 10 min. zentrifugiert



-3 μ l der Ligationsansätze und 50 μ l DH5 α - λ pir Zellen werden gemischt und in eine auf Eis gekühlte Elektroporationsküvette (0,1 cm) gegeben. Die Elektroporation wird bei 200 Ω , 25 mF und 1,25kV / cm durchgeführt. Die Zellen werden danach in 1 ml LB-Medium (10 g Trypton; 10 g NaCl; 5 g Hefeextrakt auf 1 l Medium) aufgenommen und für 1 h bei 37°C inkubiert. Danach werden sie auf Kanamycin-haltigen (50 μ g / ml) LB-Platten ausplattiert. Nach einem Tag Inkubation bei 37°C können die Klone gepickt werden. Dabei können nur Zellen anwachsen, die ein Transposon-Plasmid beinhalten und damit eine Tn5-Kan^R vermittelte Resistenz besitzen.

1.5 Sequenzauswertung des Tubulysin Biosynthese-Genclusters aus pMutT794/NotI

Das Transposon-Plasmid pMutT794/NotI enthält 52985 bp chromosomale DNA aus *Angiococcus disciformis* An d48. Zusammen mit dem HimarI Minitransposon *magellan4* (2199 bp), das bei Basenpaar 37317 bp in das Plasmid integriert ist, wurden 55184 bp sequenziert. Insgesamt 21760 bp stammen aus kodierenden Genen des Tubulysin-Genclusters und 31219 bp enthalten kodierende Gene, die wahrscheinlich nicht zum Gencluster gehören. Bei diesen ORF's handelt es sich zum Teil um Regulatorgene, die die Expression des Tubulysins beeinflussen können. Sequenzvergleiche mit den Transposon-Plasmiden der anderen Tubulysin Knockout-Mutanten zeigten, dass das *magellan4* bei den Mutanten MutT781 (36975bp) und MutT929 (36197 bp) innerhalb von 1658 bp zu MutT794 in das Biosynthese-Gencluster transponiert sind.

Auf der Sequenz ist der Start des Tubulysin-Genclusters mit drei NRPS-Modulen (*tubA-C*), einem Cyclodeaminase kodierendem Gen (*tubZ*) und einem PKS-Modul (*tubD*) enthalten. Desweiteren liegen innerhalb des Genclusters ein Anionentransporter kodierendes Gen (ORF1), das eventuell zum Austransport des Tubulysins aus der Zelle dient und ein weiterer ORF (ORF2), dessen Funktion nicht bekannt ist. Die grundsätzliche Anordnung der Gene, sowie der einzelnen Domänen mit einer N-Methyltransferase innerhalb der Adenylierungsdomänen (A) von *tubB* und *tubC*, entsprechen dem erfindungsgemäßen Aufbau des Genclusters und der damit verbundenen Tubulysin-Biosynthese. Die Methyltransferase-Domänen (NMT) sind aber im Gegensatz zu bekannten Genclustern-Strukturen nicht zwischen der Adenylierungs- und Thiolierungs-Domäne (PCP)

lokalisiert, sondern zwischen A8 und A9 innerhalb der Adenylierungs-Domäne (A) (hoch konservierte Regionen innerhalb der Adenylierungs-Domänen von NRPS; Konz & Marahiel 1999). Unbekannt ist ebenfalls die Funktion von *tubA*, da dieses eine unvollständige Kondensationsdomäne kodiert, die für die Biosynthese theoretisch nicht benötigt wird. Die am Ende der bekannten Sequenz liegende Polyketidsynthase (PKS) enthält eine Ketoacylsynthase- (KS), Acyltransferase- (AT) und Ketoreduktase- (KR) Domäne.

Die restliche Sequenz des Tubulysin-Biosynthesegenclusters wurde aus einer Cosmidbank von An d48 (hinterlegt bei der DSMZ) unter Standardbedingungen identifiziert. Die Gesamtsequenz, die in das Patent aufgenommen werden soll beträgt somit 70782 bp.

Das auf der ersten Hälfte der Sequenz endende PKS-Modul (*tubD*) geht auf der neu erhaltenen Sequenz weiter und beinhaltet neben den schon erwähnten KS, AT und KR-Domänen eine Enoylreduktase (ER) und ein Acyl Carrier Protein (ACP). In der folgenden Sequenz von *tubD* wird eine NRPS kodiert, die eine Heterozyklisierungs- (HC), Adenylierungs- (A) und Peptidyl Carrier Protein- (PCP) Domäne trägt. Des weiteren folgen die Gene *tubE* und *tubF*. Das Gen *tubE* kodiert eine NRPS mit den Domänen C, A und PCP. Auf *tubF* wird eine PKS mit der folgenden Domänen-Anordnung kodiert: Ketoacylsynthase (KS), Acyltransferase (AT), Ketoreduktase (KR), C-Methyltransferase (CMT), Dehydratase (DH), Enoylreduktase (ER), Acyl Carrier Protein (ACP) und schließlich eine Thioesterase, die für die Abspaltung des fertigen Tubulysins in Form einer freien Säure vom Multienzymkomplex sorgt. Der Insertionsort des Transposons *magellan4* liegt bei der MutT176 bei Basenpaar 54579 innerhalb des Biosynthesegenclusters. Der Insertionsort der Mutante MutT524 liegt nicht auf der uns bekannten Gencluster-Sequenz.

Wir postulieren daher, dass der Insertionsort innerhalb eines für eine Acyltransferase kodierenden Genes liegt, das downstream vom Tubulysin-Biosynthesegencluster liegt und eine posttranslationale Funktion zur Modifikation des Tubulysins hat.

Literatur

- Rubin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96 (1999), 1645 - 1650
Stamm et al., Arch. Microbiol., 172 (1995), 483 - 494
Kashesi & Hartzell, Mol. Microbiology, 15 (1995) 483 - 494
Konz & Marahiel, Chem. Biology, 6 (1999) R39 - R48

Name des Gens (ob PKS oder NRPS) oder mögliche Funktion	Kodierende Region in der Sequenz	Größe in bp Größe des abgeleiteten / übersetzten Proteins in Da	Klassifizierung der Domäne und Position in Nucleotidsequenz oder Protein mit höchster Ähnlichkeit	Position der Domäne in der abgeleiteten / übersetzten Aminosäuresequenz von jedem Gen
ORF16: Valyl tRNA-Synthase	3.308 - 1	3.308 bp 122.434 Da	49% Identität, 64% Ähnlichkeit zu Valyl-tRNA Synthetase [<i>Thermotoga maritima</i>] NP 229614	
ORF15: Regulatorische Komponente eines sensorischen Transduktionssystems	4.706 - 3.453	1.254 bp 41.337 Da	38% Identität, 61% Ähnlichkeit zu "response" Regulator CheY Unterfamilie [<i>Synechocystis</i> sp.] NP 440346	
ORF14: Zwei-Komponenten "response" Regulator	5.719 - 7.164	1.446 bp 52.449 Da	29% Identität, 44% Ähnlichkeit zu "response" Regulator Protein [<i>Mesorhizobium loti</i>] NP 102571	
ORF13: Zwei-Komponenten Regulationssystem aus Sensorkinase/"response" Regulator-Hybrid	9.557 - 7.317	2.241 bp 83.814 Da	29% Identität, 46% Ähnlichkeit zu Zwei-Komponenten Regulationssystem aus Sensorkinase / "response" Regulator-Hybrid [<i>Agrobacterium tumefaciens</i>] NP 535879	
ORF12: Hitzeschockprotein	12.193 - 10.550	1.644 bp 58.650 Da	70% Identität, 85% Ähnlichkeit zu Hitzeschock - protein GroEL [<i>Rhodothermus marinus</i>]	

ORF11: Hypothetisches Protein	12.841 - 13.881	1.041 bp 37.818 Da	AAD37976 34% Identität, 56% Ähnlichkeit zu hypothetischem Protein [<i>Corynebacterium glutamicum</i>] NP_616546	
ORF10: Hypothetisches Protein	14.833 - 13.835	999 bp 36.441 Da	33% Identität, 47% Ähnlichkeit zu konserviert hypothetischem Protein [<i>Streptomyces coelicolor</i>] NP_631315	
ORF9: Transkriptionsregulator	14.942 - 15.586	645 bp 23.789 Da	30% Identität, 51% Ähnlichkeit zu Transkriptionsregulator, TetR Familie [<i>Caulobacter crescentus</i>] NP_420005	
ORF8: Integrase	15.847 - 16.983	1.137 bp 41.614 Da	24% Identität, 40% Ähnlichkeit zu Integrase [<i>Corynebacterium glutamicum</i>] NP_601233	
ORF7: Hypothetisches Protein	21.154 - 18.809	2.346 bp 89.255 Da	33% Identität, 47% Ähnlichkeit zu hypothetischem Protein [<i>Nostoc sp.</i>] NP_490333	
ORF6: Serin/Threonin-Kinase	22.366 - 23.532	1.167 bp 43.228 Da	32% Identität, 46% Ähnlichkeit zu Serin/Threonin-Kinase Pkn14 [<i>Myxococcus xanthus</i>]	

ORF5: Proteinkinase	24.591 - 26.513	1.923 bp 68.825 Da	AAK64427 42% Identität, 56% Ähnlichkeit zu Proteinkinase [<i>Stigmatella aurantiaca</i>] CAD19078	
ORF4: Adenindeaminase	26.597 - 27.517	921 bp 33.507 Da	33% Identität, 37% Ähnlichkeit zu Adenindeaminase- verwandtem Protein [<i>Deinococcus radiodurans</i>] NP_285591	
ORF3: Cytosindeaminase	29.858 - 30.400	543 bp 20.880 Da	24% Identität, 41% Ähnlichkeit zu möglicher Cytosindeaminase [<i>Salmonella typhimurium</i>] NP_462244	
<i>tubA</i>	31.220 - 32.392	1.173 bp 43.202 Da	Ähnlichkeit zu C-Domänen "core motifs" / Kernmotive C2-C3	
ORF2 hypothetisches Protein	33.056 - 32.397	660 bp 25.390 Da	29% Identität, 42% Ähnlichkeit zu conserved hypothetical protein [<i>Neurospora crassa</i>] CAD11370	
<i>TubZ</i> Lysin-Cyclodeaminase "Pipicolinsäuresynthase"	34.195 - 33.074	1.122 bp 40.499 Da	39% Identität, 53% Ähnlichkeit zu Lysin- Cyclodeaminase [<i>Streptomyces hygroscopicus</i>] CAA60467	

ORF1 ATP abhängiger Anionentransporter	35.422 - 34.205	1.218 bp 46.030 Da	40% Identität, 65% Ähnlichkeit zu Anionen transportierende ATPase [<i>Aquifex aeolicus</i>] NP_213468	
<i>tubB</i>	35.522 - 40.147	4.626 bp 170.704 Da	C 35.747 – 36.769 A 37.184 – 39.817 NMT 38.369 – 39.730 in A-Domäne zwischen "core motif" / Kernmotiv A8 und A9 PCP 39.818 – 40.069	76 – 416 555 – 1.432 950 – 1.403 1.433 – 1.516
<i>tubC</i>	40.144 - 48.021	7.878 bp 289.141 Da	C 40.372 – 41.397 A 41.824 – 43.215 PCP 43.216 – 43.461 C 43.552 – 44.574 A 44.980 – 47.631 NMT 46.153 – 47.547 in A- Domäne zwischen "core motif" / Kernmotiv A8 und A9 PCP 47.632 – 47.868	77 – 418 561 – 1.024 1.025 – 1.106 1.137 – 1.477 1.613 – 2.496 2.004 – 2.468 2.497 – 2.575
<i>tubD</i>	48.011 – 58.558	10.548 bp 383.778 Da	KS 48.011 – 49.321 AT 49.622 – 50.584 KR 51.473 – 52.309 ER 53.066 – 53.980 ACP 54.158 – 54.460 HC 54.461 – 55.870 A 56.000 – 57.412 PCP 57.413 – 57.643	1 – 437 538 – 858 1.155 – 1.433 1.686 – 1.990 2.050 – 2.150 2.151 – 2.620 2.664 – 3.134 3.135 – 3.211

<i>tubE</i>	58.551 – 62.096	3.546 bp 130.337 Da	C A PCP	58.689 – 59.714 60.156 – 61.697 61.698 – 61.967	47 – 388 536 – 1.049 1.050 – 1.139
<i>tubF</i>	62.103 – 70.616	8.514 bp 309.369 Da	KS AT KR CMT DH ER PCP TE	62.127 – 63.320 63.711 – 64.676 64.959 – 65.882 65.985 – 67.061 67.242 – 67.829 68.247 – 69.128 69.360 – 69.605 69.759 – 70.586	9 – 406 537 – 858 953 – 1.260 1.295 – 1.653 1.714 – 1.909 2.049 – 2.342 2.420 – 2.501 2.553 – 2.828

KS: Ketoacylsynthase

AT: Acyltransferase

KR: Ketoreduktase

DH: Dehydratase

ER: Enoylreduktase

ACP: acyl carrier protein / Acyl-Trägerprotein

CMT: C-Methyltransferase

NMT: N-Methyltransferase

A: Adenylierungsdomäne

C: Kondensationsdomäne

PCP: peptidyl carrier protein / Peptidyl-Trägerprotein

TE: Thioesterase

bp: Basenpaare

Da: Dalton

Unser Zeichen: 13289
Neue deutsche Patentanmeldung
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH

Patentansprüche

1. ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül, das mit einem ss-DNA-Molekül gemäß (i) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zu jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von dem ss-DNA-Molekül gemäß (i) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines ss-DNA-Moleküls gemäß (i) oder (ii) komplementär ist.

2. ds-DNA-Molekül aus einem ss-DNA-Molekül gemäß Anspruch 1 und einem dazu komplementären Strang.

3. ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 3.308 bis 1 (ORF 16) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 4706 bis 3453 (ORF 15) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 5719 bis 7164 (ORF 14) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 9557 bis 7317 (ORF 13) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (v) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 12193 bis 10550 (ORF 12) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 12841 bis 13881 (ORF 11) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 14833 bis 13835 (ORF 10) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (viii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 14942 bis 15586 (ORF 9) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 15847 bis 16983 (ORF 8) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (x) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 21154 bis 18809 (ORF 7) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 22366 bis 23532 (ORF 6) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 24591 bis 26513 (ORF 5) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 26597 bis 27517 (ORF 4) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 29858 bis 30400 (ORF 3) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 31220 bis 32392 (TubA) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 33056 bis 32397 (ORF 2) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 34195 bis 33074 (TubZ) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35422 bis 34205 (ORF 1) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35522 bis 40147 (TubB) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 40144 bis 48021 (TubC) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 48011 bis 58558 (TubD) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xxii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 58551 bis 62096 (TubE) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 62103 bis 70616 (TubF) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiv) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii) oder (xxiii) unter stringenten Bedingungen hybridisierbar ist und insbesondere dieselbe Anzahl von Basen aufweist; und
- (xxv) ss-DNA-Molekül, das mit einem ss-DNA-Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii) oder (xxiii) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zu jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von diesem ss-DNA-Molekül hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und
- (xxvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines Moleküls gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xix), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv) oder (xxv) komplementär ist.

4. ds-DNA-Molekül aus einem ss-DNA-Molekül gemäß Anspruch 3 und einem dazu komplementären Strang.

5. ss-DNA-Molekül, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- (i) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 35747 bis 36769 (Domäne C des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 37184 bis 39817 (Domäne A des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 38369 bis 39730 (Domäne NMT des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (iv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 39818 bis 40069 (Domäne PCP des tubB-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (v) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 40372 bis 41397 (Domäne C des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 41824 bis 43215 (Domäne A des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (vii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 43216 bis 43461 (Domäne PCP des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (viii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 43552 bis 44574 (Domäne C des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (ix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 44980 bis 47631 (Domäne A des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (x) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 46153 bis 47547 (Domäne NMT des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 47632 bis 47868 (Domäne PCP des tubC-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 48011 bis 49321 (Domäne KS des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 49622 bis 50584 (Domäne AT des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 51473 bis 52309 (Domäne KR des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 53066 bis 53980 (Domäne ER des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 54158 bis 54460 (Domäne ACP des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 54461 bis 55870 (Domäne HC des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 56000 bis 57412 (Domäne A des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 57413 bis 57643 (Domäne PCP des tubD-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 58689 bis 59714 (Domäne C des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 60156 bis 61697 (Domäne A des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 61698 bis 61967 (Domäne PCP des tubE-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 62127 bis 63320 (Domäne KS des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;

- (xxiv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 63711 bis 64676 (Domäne AT des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxv) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 64959 bis 65882 (Domäne KR des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxvi) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 65985 bis 67061 (Domäne CMT des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxvii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 67242 bis 67829 (Domäne DH des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxviii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 68247 bis 69128 (Domäne ER des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxix) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 69360 bis 69605 (Domäne PCP des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxx) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz der Positionen 69759 bis 70586 (Domäne TE des tubF-Gens) der Sequenz gemäß Figur 1;
- (xxxi) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii),

(xviii), (xiv), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix) oder (xxx) unter stringenten Bedingungen hybridisierbar ist und insbesondere dieselbe Anzahl von Basen aufweist;

(xxxii) ss-DNA-Molekül, das mit einem Molekül gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xiv), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix) oder (xxx) hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl oder seiner Nucleotid-Sequenz zur jeweils 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 oder 100% homolog ist, jedoch von diesem ss-DNA-Molekül hinsichtlich seiner Nucleotid-Anzahl und/oder seiner Nucleotid-Sequenz in mindestens einem Nucleotid abweicht; und

(xxxiii) ss-DNA-Molekül mit einer Sequenz, die zur Sequenz eines Moleküls gemäß (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), (xvii), (xviii), (xiv), (xx), (xxi), (xxii), (xxiii), (xxiv), (xxv), (xxvi), (xxvii), (xxviii), (xxix), (xxx), (xxxi) oder (xxxii) komplementär ist.

6. ds-DNA Molekül aus einem ss-DNA-Molekül gemäß Anspruch 5 und einem dazu komplementärem Strang.

7. Varianten oder Mutanten, die aus einer Substitution, Insertion oder Deletion von Nucleotiden oder einer Inversion von Nucleotid-Segmenten eines ss-DNA-Moleküls gemäß Anspruch 1, 3 oder 5 oder eines ds-DNA-Moleküls gemäß Anspruch 2, 4 oder 6

resultieren, wobei diese Varianten und Mutanten Enzym-Varianten oder Enzym-Mutanten für die Produktion von Sekundarstoff(en) mit für Tubulysine charakteristischen Eigenschaften kodieren.

8. RNA

- (a) mit einer Sequenz entsprechend der eines ss-DNA-Moleküls gemäß einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7 oder
 - (b) mit einer Sequenz einer RNA gemäß (a), aber in Gegenrichtung (anti-sense), oder
 - (c) mit einer Sequenz einer RNA gemäß (a) oder (b) und mit einem dazu komplementären Strang,
- jeweils gegebenenfalls als Element eines rekombinanten Vektors.

9. Rekombinanter Vektor, insbesondere Expressionsvektor mit einem DNA-Molekül gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

10. Zelle, insbesondere zur Expression, in die ein DNA-Molekül gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche oder einen Vektor gemäß Anspruch 8 oder 9 integriert ist.

11. Zelle nach Anspruch 10, wobei sich die Zelle von kultivierbaren Bakterien, insbesondere Myxobakterien, vorzugsweise *Angiococcus*, insbesondere *A. disciformis*, *Archangium*, insbesondere *A. gephyra*, *Escherichia coli*, *Pseudomonaden* oder *Actinomyceten* herleitet.

12. Verwendung eines Vektors gemäß Anspruch 8 oder 9 für die Transformation von Zellen oder Organismen zur transienten oder permanenten Expression eines oder mehrerer Proteine (Expressionsprodukt(e)), das (die) durch eine DNA (ssDNA oder dsDNA) des Vektors kodiert wird (werden).

13. Verwendung einer Zelle gemäß Anspruch 10 oder 11 zur enzymatischen Biosynthese, Mutasyntese oder Partial-Synthese eines Tubulysins, insbesondere Tubulysin A, B, C, D, E und/oder F.

14. Expressionsprodukt eines DNA-Moleküls gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines Vektors gemäß Anspruch 8 oder 9 oder einer Zelle gemäß Anspruch 10 oder 11.

Figur 1

SEQUENCE LISTING

<110> Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung mbH

<120> Tubulysin-Biosynthesegene

<130> 13289

<160> 1

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 70782

<212> DNA

<213> *Angiococcus disciformis*

<400> 1

```

gcggccgcct tcttcaccgc gggggcctcg gcctcctcgg tggtcggggc gggcgccagc      60
tggccgt gcaccttgcc gggagcggtc gccttcttct tcgaggcgga gcgcacgggc      120
tctctgcg tcacctcgcg cgtgggcagc atgtccccgt gggccttcac cgggcccggac      180
tcacctcct ccgcctcggc gccctcggcc ggctctcgc ggggtgctgcc accctccttg      240
gcccggttga actcgcgcat cgcgtcgtcc accagcccca tggtcattga cgccacgccc      300
aggtcattgg ggtcggatgg cgacaggccc tccttcgtgc cctcgcgag cttecgagagc      360
gcgtcctgca cctgcgtgtc cccggcctcg gacgcggtgc cggctctgcc cagttcacc      420
ttcagctcct ggcccaggtc cagccgcgcc ttctcttctt gattcggggc gaccttcacc      480
tgggccgggg cgagggggga ggcaccctct tccgcggtgg ggggtgctgt ctcgggagtg      540
gtgctctcgg acggcggcgt ctctggcatg gcgggctccg gggcaatccg ctgcagggtg      600
tcctgaagct tggccttgcg ctcttcagc tcctcgacgc gggcgcggtc cttctccacc      660
acgtccgggg gcgccttggc caggaagttg gggttctcca gcttgcgag cagcccgccc      720
tctctgct cggcgcgggc aatctcttct ttcaaccgct cgcgctccgc gtccaggctg      780
acgaggcccg ccagcgggac gtagatctcc aggttgagc ccacgaaggc ggcggcctgc      840
ggcggcttgg cggccggcgc tcccaccgtc acctcgga ca ggcggccag cggcatgagg      900
tagccgcgcc agcgtccag cagctcgcgc gtgcgcacgt ccgcgctctg caccaccgcc      960
ttcaccttgg tggcgggcca caggttgctc tcgcgcgga tgggtgcgag gccctcgatg     1020
gcggcgatga ccggcgccat ctgccttcc gccgcctcgt ccacgtgcgc cgcgtccggc     1080
tccgggtacg gggcaatcat gatgctgtcc gtgcggccgg ccatcggcag cttctgccag     1140
atctcctcgg tgatgaacgg catgaacggg tgcagcagcc gcaggatgcg gtccaggcag     1200
tacacgagca cccggcgcggt ggagtccttc gccgcccgcgt cctcgccgta cagcgagccc     1260
ttcgccagct cgatgtacca gtcgcagaac tccgcccaga ggaactggta gagcgtggag     1320
gcggcctcgc cgaagctgta cgactccagc agcgcgcgcg cctccgtggt ggcgcgctgg     1380

```

aggcgggaga	gaatccagcg	gtccgccagc	gtcagtgtgc	tccggtccag	cgggcgggcc	1440
tccatccgga	agtcgccccat	gttcatcagg	gcgaagcggc	tggcgttcca	cagcttggtg	1500
ccgaaggcct	tgtagccctc	gagccgggcc	atcgacagct	tgatgtcgcg	gccctgctgg	1560
gtgagcgagg	cgagcgtgaa	gcgcagcgcg	tccgcgccga	acggcgggcat	gccctgcggg	1620
aaccggttct	tcagcgtcgg	ctggagcttg	tcggccgggg	cgccgaggac	gatgtccagg	1680
gggtcgatga	cgttccccct	cgtcttggac	atcttctggc	ccttctcgtc	gcgcaccatc	1740
gcgtgcaggt	acacggtgcg	gaagggcaca	tcccccatga	agtggatgcc	catcatcatc	1800
atccggggca	cccagaagaa	gatgatgtcg	tggcccgctc	ccatgacgga	cgtcgggtag	1860
aaggctctca	gctccggcgt	ctcacgcggc	cagcccagcg	tggagaacgg	ccacaggccg	1920
gacgagaacc	aggtgtccag	cacgtccggg	tcctggatga	aggacgcgcc	gccgcacttc	1980
gact	tcggctgctc	gcgcgcgacg	atgggctccg	cgcgcgcgaa	gtccacccccg	2040
cccaccttca	ccgtgggggg	gtccagcggc	aggtccgtgt	cgtcgccctg	ccgcgggctg	2100
cacgaggtgc	agtagtacgc	gggaatctgg	tggccccacc	acagctggcg	gctgacgcac	2160
cagtcgtgga	tgttgcgcat	ccagtggaa	aacgtgttcg	tccaggactc	ggggacgaac	2220
ttcgtgcggc	cctgctccac	cgccctgatg	gccggcttcg	ccagcggttc	aatcttgatg	2280
aaccactgcg	gagacaggcg	tggctccacc	accgtggcgc	agcgctggca	ggtgcccacg	2340
ttcagcatgt	ggggctcttc	cttctccagc	agccccctgt	ccgtgaggtc	cgccagcacc	2400
tgcttgcgcg	cctcgaagcg	atccatgccg	gcgtacttgc	cggtctcctt	cgtcattccg	2460
gccgcttcgt	ccaggatggg	gagcatgggc	agcttgtgcc	gcaggcccgt	ctggtagtcg	2520
ttgaagtcgt	gcgcgggctg	caccttcacc	acgcgggtgc	cgaacttcgg	gtccaccagc	2580
tccg	cgatgatggg	aatctcgcg	tcggtcagcg	gcagcttcac	gctcttgccg	2640
gccagcccca	ggtagcgctc	gtcctccggg	tggatggcca	ccgcggtgtc	gccagcacc	2700
gtctccgggc	gtgtggtggc	cacggtgagc	gtgcggtcgc	tgtccttgac	ggggtagcgg	2760
atgtgccaga	tggagccctt	cttcgactcc	tcgtgctcca	cctccaagtc	gctgagggcg	2820
gttcgacacg	aggggaccca	gttgatgagc	ttctggggcc	ggtacatcag	gccctcttcg	2880
tacaggcgca	cgaagacctc	gcgcacggcg	gcggaggact	gctcgcccat	ggtgaagcgc	2940
tcgcggctcc	agtccagcga	ggcgcccagg	aagcggtgct	gctcgccgat	gcgggcggcg	3000
tacttgccct	tccactccca	gacgcgtccc	aggaaggcgg	cgcgcccgag	gtcgtgcccg	3060
tccttgccct	cggtcttctt	cagctccttc	tccaccacca	tctgcgtggc	gatgccggcg	3120
tggctccgtgc	cggggagcca	cagggtgttg	aagccgctca	tccgcttcca	gcgcgcgagg	3180
atgtccctgg	tgggtggcgg	gagcgcggtg	ccgatgtgga	ggctgcccgt	cacgttgggc	3240

ggcggcagca cgatggagaa ggcgggcttg tcggaggtcg cctcggcgcg gaagtagttc 3300
cgctccatcc agcaggcgta ccagcgggcc tcgacctcg tgggctcgta ggccttggac 3360
agttcagtgg tgtcgggtcat tgcggacggc cagccccggg ggaaccgggg ccggcgggaa 3420
ggtcttggag agagggttaag gcgaggaacg cgtcagtgtc gcgtctcccg gtccttgatg 3480
agccgctcga gtcctcacg gatgatggtc tccgccagct gcggtaccac ctcccaggca 3540
atcttctcga tgacctcgcg ggaggccttc gagagcgctt cgcgagcag cgcctcgcca 3600
ccatccgcgg cggtcggacg ggccgtggcc ggagcggcgg tcggcgccac cgcggtcgga 3660
gcggcccgctg gggggccgcc catgtccagg gagatctcct cggcaccgct gggctcgggc 3720
agcgagtcct cgatgctgat ggaaggctgg gctgcctgcg gcgcccgtt gggagcgccc 3780
aggccgaacg ggtccctcgc gcgggcccgc ggctgggtcg cgccaccgg cgcgggaggc 3840
gcgcccgcgg cgcggcccgg aggacgcggg aagcccggct ggctgccctg gggaatcccc 3900
ggcgggcca tgccggcgcc ggcccacccg gaggcgcggg cagcccggga cgcggcgga 3960
tgcccggcgc ggacgcaccc ggcgaggcg gcacgcccgg gacgcgcggc ggcgcccgga 4020
ggcgcatgc ccgggcccgg aggacgcggc gcgcccggag caccggcgcg cggcattcca 4080
ggccccggcg ggcgggcat gcccggtccc ggcggcattc caggccccgg aggacgcggc 4140
gcgcccggag caccgggagg cggcattcca ggcccgggag gacgggcat gcccgcccc 4200
ggcggcattc caggccccgg aggacgcggc gcgcccggag caccggcgcg catgcccggg 4260
cccggaggac gcggcacgcc cggctgggtg ccctgcggaa tgcccggacg ggcggccgtg 4320
ggcgcgcccg gctgcgggcc cggaggcacc ggcgcgggag tggccggctg ggcggtgggc 4380
gggcgcacct gcgtggccgc ggaggccggc atggtgttgg acttctgccc caccagcgcc 4440
tgcccttgt cgagcagcac ctggctctcg aagggttgg cgatgtggtc atcggcgcgg 4500
ggcggg cgcggttctc gtcgaaggcc tcgaaggctc ccgccagcag caccacgggg 4560
atgccctggg tggccgggtc gctcttcagg gcctcgcaga cctcgtagcc gctcttgccc 4620
ggcatcatca catcggcgag gacgacgtcc gggcgagct cgcggttacg ggagatggcg 4680
tccagcccgt tgtccaccgc ggtcacctga aagtcctcgg tcgcgaagat catcccaatc 4740
accttgcgga tggtagcgga gtcacggcg accagcagat tcttgggcat cggttcgggc 4800
ctcggggggc gtcccccccc cctgaattcg ttggagattc ctgccgcgaa aaaccaggt 4860
cgcgccctg tatcaagcg ggcagcttac gtttcgcgct ccagcacgat caagaaaaca 4920
tgcgctgcag gtccaggaac agcacggagc ctgtcaacct gggggcacgg aaggctccaa 4980
tgggtggtctc cggctcgaag tgctgcagca cgccgagcac ccgggtggcc gtcagcccca 5040
cgttccggcc ggccagctcc gtgaggatga agagggcctc gggtagcggg ggggagccca 5100
gcagcgcggg gaccgagcag atggggcaca gcacctgggc gtgcgggaag atgccggcca 5160

ccggccccgct ctgcacgggc aggacgctga aggcctcccc tcgcgatatc acctgggaga 5220
cgaagcccag cgggacgccg aacaggcgcc cctgcgattc gaagacgagc gccttgctcg 5280
gcgtggactc ggcccagtgg acggggcgca gggccgcggg cgcggcacga gggcccaccc 5340
ggtggggcag cgcctcggcg atgagctcca ggtagagccg ctcttctgtc agcaccgcgc 5400
cccggctcag gggggccagc gagtccgcca gcccgggggg caggaggaag aacggcgccc 5460
gcgccacgtc ggcgacctcc accacggagc gcacccgcac ggccagggtg ggactcacgt 5520
cgagcaccac caccatgccc ggcccctcct cgggcaagcc gccgagcagg gccgacaggt 5580
ccttcacctc cagcacgcca cgcaggctgg agccgttggc gccgggcatg gccacttcca 5640
tgacggaggt ggcctccacc gcgtagcgcg tctctcctgc ctccacgaga aggcagagcc 5700
ggcgtccgct ttcgaagggt gacacggccc taccctagca gccttcctcg ccttggtggt 5760
atcga gccagatggc gcgcatactc ctcgtcgacg acgaaaagat cgcccgcacc 5820
ctctacggcg actacctcac ggccgtgggg cacgccgtca cggcgggtggg ctcgctccag 5880
gacgcgcggg aggcgctggc cggggaccgc ttcgacgcgg tggtagcgga cctcatctc 5940
cccgggcggc acggcatgga ggtgctgcgc cacgtgcgcg agcgccaccc cggcgtggag 6000
gtggtggtca tcaccggcct ggagaagggt gaccccgccg tgcgcgccat caagagcggc 6060
gcggccgagt acctcgtcaa gccggtggcc cccgaggccc tccagcatgc cgtccgccgt 6120
gccctacca cgcgagacct cctccaggag aacgcctcgc tgcgccggca cgtcgccatg 6180
ctggaggccg gccagcgcac cgccaccacg ctggagcgcg agaagctggc ctccgccacc 6240
acgagcgcgc tggagtccat ggcctgcgc agcgccgtgg tgcgtgctgga gcgcgacggc 6300
gacaagggcc tgcggctcca gggcgtccgc ggactgcctc cgcggcacga gccggagctg 6360
cacc tcgtcgagcg cctctcgaac gcgcgcgcgc cccgggagct ggaagggctg 6420
gacgccgcct tcccgcgct cctctccatc cccgcgtgg agggcaccac ggtgctgggc 6480
cacgcggtgc tcttcttoga cggcgccgag ccggagtgga ccggcgagac ggcgggctac 6540
ctggtgcgca actgggcact ggcgctgcgc aacctcgggc gcttcgcggc ggtggaggac 6600
ctggcgtacg tcgacgacct caccgcctc ttcaacacgc gctacctgca cctggtgctg 6660
gacggcgagg tccaggactc cgtccagacg cagcgccctc tcagcctgct gttcctggac 6720
ctggaccact tcaagtccat caacgacacg cacggccacc tcgtgggctc gcggctggtg 6780
gtggagacgg cccgggtggt gaagggtgc gtgagagacc acgacgtggt ggcccgtac 6840
ggcggcgacg agtacgtggt gctcctgcgc aacaccgact ccggcggcgc gctcaaggtg 6900
gcggagcgca tccgcgcac catggagacg cacctgttcc tcgcgcgcga ggggctgtcg 6960
ctgaagctca gcacgtgcat cggcgtggcc agcttccccg agcacgcccg ggacaaggcc 7020

acgctgctgg	acctggcgga	ccggggccatg	taccgggggca	agcgtggctc	ccggaatgtc	7080
gtctacatgg	cgcccttga	tctggagccg	ctgccggcgg	agcggcgcca	ggcgggcagc	7140
ggccccggcg	gctccagcac	gtagcggctc	agcggcgag	gttggccacg	gtgaggcgct	7200
tggtcggggg	ggtctccacc	tcggcgcggtg	ctcccccgcc	ctccttgccc	accgcctcca	7260
cctcctcggtg	cgggggcaccg	gtgggtgatga	gccgggtactt	ctccgaggcc	tcgcgggtcat	7320
gctggggcctg	ctcggggtcc	aaccggggcaa	tcagctgccca	gaagagggcg	gcgtgctcgc	7380
gctcctcgtc	catgacgtga	cggaggatgg	ccttggcctc	ctcgttgtcg	gtggcatcga	7440
tgtggggcggc	gtagagggttg	atggcgctcca	gctccgcctc	gatgttcagc	cggatggagc	7500
gggccagctc	ggagtcgggtc	atcttccggg	gcaccagcga	gtggaacggg	ttggctctgcg	7560
gcatgaaggc	cctcccagagg	ccggtggtgg	cgtccacggt	ctggacgggg	cgccagggga	7620
ggagc	atccgcgcgg	ccagggggccc	gggtcaacgg	aatccctccg	cccgcgttgc	7680
gtaccg	ctgcctccgc	catgctcggg	ccatggaaac	acccgcgcgg	ctctcccagt	7740
tgctccaggc	cctggaggcg	ggagatctgc	cgccgcgcgg	cgcgggcgcg	gcggctctgc	7800
aacgtgcggg	cgcgcaactcg	gcacagctgg	cggcggagggt	gctgcacgag	ctgcggcagc	7860
ccctgctggg	cgtgaaggcc	tacgcgcagc	tgctcgcgga	ggacgggtggc	cccaccggcc	7920
cgctgcggct	gctgctggcg	cagggtggagc	ggatggaaca	gatcgtctcc	gactacatcc	7980
gcctcgccag	cgagcggcac	gcgccgcagc	agcgccctgtc	gctggcgggcg	cccatctggg	8040
cggcggcgaa	gctgttcagc	gtcaaccctgg	actcggcgcg	catgtctctg	gaggtggagg	8100
cgcccgagga	catcaccatc	caggggcaacg	cgcgggtcat	cgagcagctc	acgtgaacc	8160
tgctgaacaa	cgcgcgcgac	gccatggccg	gccgcggggcg	cgtgaagggtg	gtgctctcgc	8220
ggggcg	ctctccgggtg	ctgtacgtgg	cggactgggg	cccgggcac	cccgtggagc	8280
ggagcg	catcttcgag	ccctacgtca	ccgccaacaa	gcgcggcacg	ggactggggc	8340
tggcgggtgtg	caagcgcac	gcccaggagc	acaacgcgac	gattggcctc	gcggcgccgg	8400
gcgccattcg	cgacgtgccc	ccgccggcca	ccgtgttcgg	ggtactcttc	cccgccacgg	8460
acgcgcgcgc	gcagctgcgc	aagcggctgc	tgggtggtgga	cgacgagacc	atcatccgca	8520
tggctcttcg	cgacctgatg	ggcaaggagt	gcgagggtcat	cgaggcgggc	agcggcgagg	8580
aagcgtgga	tttgcgtgcg	caggcgccag	tggacctcat	cgtcacggac	aagaacctgc	8640
cgggcctgtc	cgggctggag	ctggcgagc	aggcgcgggcg	gctctactcc	aactcgcgcg	8700
tcatcctgat	gacgggctac	ccgtcgctgg	tgacgacgca	gcaggcgctg	gagctggggcg	8760
tgggtggacta	cctgctcaag	cccttcgacg	acatccggca	ggtgcgcggg	ctgttgcgca	8820
cgacgctgtc	ctcgagagccg	ccggtgcctc	cgggtggtggc	ccccggggcc	gaagtgcggc	8880
gggtggacgt	gctggaggac	aaccgcagca	cggcgcggtc	catctccgag	gccctggaca	8940

tgctggggct	ggaggcgcg	gtgctgccct	cgacggagct	gatggcgatg	gcgacgccgg	9000
tgggctgggt	ggtgagctgg	gacttcgcgc	cggcctatgg	gcgcaaggcg	ctggagctgg	9060
ccaaggcgct	ggcccagggc	gcccccttcg	tcgtgctggc	cgagcacctc	accatggaga	9120
cggcgctgga	gtcgctgcgc	gccggtgccg	ccgcgtgcct	tccgaagctg	ctgtccgata	9180
ccacggcgct	cagccgtgag	ctgagccgcg	ccttcaagag	agaggtccca	tgagactcgc	9240
gctcctgtcc	gtcctgctct	tcgcggtggc	ctgttcctcg	gacaagcccc	cgccgacgga	9300
gcggccggac	gggggcgcg	cggaggactc	cgggacgggc	ggagaggacg	cgggcccgcg	9360
ggaggacgga	ggcacggagc	cggatggtgg	ctccggctcc	gatgcgggca	cggatgcggg	9420
agcgggcgac	gcgggcacgg	tggatggcgg	aagctgtgag	gcgcccgcgg	ccgagcccga	9480
tacggagctg	gccacgcgac	tgaacacgcc	ccgccggctc	gcggtggaca	cgacggacat	9540
ctcc	gagtcacact	ccctgaaccc	ccagcagccg	agtccgggac	cgggacaggt	9600
tctgaggctg	ccccgcgcgg	gaggtccacc	cacggttctg	gccacgggct	tccgcgcacc	9660
agacgccatc	gccgtggatg	ggacgagcgt	ctacgtgctc	gacctggacg	ggctctggcg	9720
ggtggacaag	gcaaccggga	agcggggcga	cctgcccata	gacgcgacgg	atcgcaacgt	9780
caccgtcggt	ggtaccgagg	tgctccgcgc	cacgctcgcc	ggacgcgacg	tgctggtggt	9840
cgctacgggg	cggcagtcgc	tggtccgggt	ggacaccgat	ggcggcaact	cccaggttct	9900
ctacaccggt	cccggcggct	ccctggtgcg	tggcgcgcg	gtggtggact	cggacgtgtg	9960
gttcctcgtc	agcgcgggga	cgggagccgg	aaacagctcg	ggtctgtacc	gcgtcccgcct	10020
ggacggcagc	gcgcccgcgg	agcggcggga	cgccaccata	ctccaaggca	attcactgga	10080
ggtgaccccc	acgcacttcc	tcgtcaccga	gggcggtggg	ggtaccggcc	gggtgttgcg	10140
ccgc	gctggaggca	ccgccgaggt	gctggccgac	ggtctccagg	gcccgtgggt	10200
cccgggtgga	ctgaatggga	ccatctactt	caaggagtca	cgtgccgacg	gcgcggactt	10260
cctgcgcgcg	gtgcgcacgt	gcgcgctggg	gacgtcggat	ccggtggggc	ccccgggcac	10320
gggaccaggc	gggctcatcg	tggacggcag	caccctcctc	tacacgtcgc	aggagagcgg	10380
caccggcggc	gccgtgggcc	gcgtgccctg	acgccctcct	ccacccccga	aaagaccacg	10440
gccccggcgc	ctcgcgagga	ggcatccggg	gccgcgtcct	gcatcagtgg	aacacctcac	10500
cggctcggcg	ggcccagagg	ctcatcggcc	ccggaccgcc	gtgagcggct	cagtagtcca	10560
tgctcgtcgc	gccgtagtec	ggcatcccgg	cgccgccgcg	gttcttgccc	ttcttcttg	10620
cggggcggtc	gggatcatc	gcctcggtgg	tcagcagcag	cgaggccacg	gacgcggcgt	10680
tctgcagcgc	ggtgcgctcg	accttcgctg	ggtcgatgac	gccggccttc	tccaggtcct	10740
cgtagacctc	ggtgcggggc	ttgtagccga	acgcgccctg	gccctcgcgg	accttgttga	10800

tgaccaccgc gccctcgacg ccggcggttg aggcgatctt ccgcagcggc tcctggagcg 10860
cgcgggcgat gatctccacg ccgaagtcct gctcaccgcc cagcttcagc ttctccagcg 10920
cgggcaggca gcgcaggaag gccacgccgc cgccagggac gatgccctcc tcgacggccg 10980
cgcgagtcgc atgcagcgcg tcctccacgc gggccttctt ctcttcatc tcggtctcgg 11040
tcgcggggcc cacgttgatg acggccacgc cgcccaccag cttggccagc cgctcctgga 11100
gcttctcgcg gtcgtagtcg ctggtgacgg tgcgatctg cgagcggatg agcttgatgc 11160
ggccctcgat ctgctcttg gtgccggcgc cgtcgacgat ggtgggtgtg tccttgtcca 11220
ccgtgatgcg cttggagcgg ccaggtcgt tgagcgtcag gttctcgtac ttgtggccca 11280
gctcctcgtc gacgaccatg ccgccgtca gggtgggcat gtccttcagc atctccttgc 11340
ggcggtcacc gaagcccggc gccttcaccg cggccacgtt cagcacgccg cggatcttgt 11400
tgaccag ggtggccagc gcctcgccct cgatgtcgtc ggcatgatg agcagcggct 11460
tcggagcg cgccacctgc tcaggatgg gaatcatgtc ctgcatcgac gagaccttct 11520
tctcgtgat gaggatgaag gggtcgtcca tgacgacctc catgcgctcg cggttcgtca 11580
cgaagtacgg agagacgtag ccgcggtcga actgcatgcc ctccaccacg tcgaggttg 11640
tctccaggcc cttggcctcc tcgacggtga tgacgccctc cttgcccacc ttctccatcg 11700
cgtcgcgat gatggagccg atggtctcat caccgttggc ggagatggtg ccacactggg 11760
tgatggcctt cttgtccgcc gtgggcttgg acagcttctt cagctcctcc acgacgacct 11820
cgacggcctt gtcgatgccg cgcttgaggt ccatggggct gtggccggcg gccaccagct 11880
tgaggccctc ctgtagatg gcacgcgcca gcaccgtggc ggtcgtggtg ccgtcgccgg 11940
ccttgctgga ggtcttcgac gcgacctcct tcaccatctg cgcgcccatg ttctcgaaact 12000
tcgtctgag gtcgatctcc ttggcgacgg tgacgccgtc cttggtgatc gtgggcgaac 12060
ctctt ctgatgacc acgttgccgc ccttggggcc cagggtcacc gccacggcat 12120
ccgcgagggc ccggacaccg cgaaggatgg cctcacgcgc ggactggtgg aagaaaatct 12180
ccttcgctgc catcgcaacc tcctgaaatt actgggggat ttaactgtga cgacgctggc 12240
cgttagcaact cggccatggc gagcgccaac ataaggcca gcgaaatgat gtcaaccagg 12300
aagggcgtgc ctgtgggcca gcggacgggg ccaggggccc tcggggccgt ctggccgggg 12360
ggctactcgg cgaagcgcac gaggttgagc agctgacca tgtccagggg tttgcgcagc 12420
gtcagcgcca cgcccttgcg caggccccgg tcggtgacgc cctcgtcctg ggcgccgctc 12480
atcagcagca cgggaatggc ctggaagcgg gggtcggcct tgagcatctc cgtgaagtgg 12540
atgccgtcca ggtggggcat gaggtaatcg gtgatgacca tgcccacctg gttgcgctcc 12600
aggatgtcga gcgcctgcag ggcatccgcc gccgagtaga ccgtgtagcc atgcatctcc 12660
aggaagcgag agagcatggt gcacagctcg agatcgatc cgacgacaag gatgttcacg 12720

gggcgggccc tcacacatgg acgggcgccc gaacctaaca gccgtgcccg tcgttgacaa 12780
 cgcacagcgt gccttcatat gtgccggccc atggggaagc ggaccgcgaa gcgagagggg 12840
 gtgggtggcg tggaggctcg gctggatgcg gtggcggacg ctttcgaggc cggggacttc 12900
 gaggccgcgc tggccggggc ggagggcctg ctggcggacg cggccgagct tcccgaggcc 12960
 ctccacttcc gggcttcggc cctggtggaa ttggggcggc tggaggaggc cgggaaggcc 13020
 ttccgggcagg ccctgaaggc ggcgcggag gacctggaaa tcctgctgag cgcgcggac 13080
 tgccctggtgt gccgcgcccg ggaggaccgg gaggcggtgg cggaggggct cgcctgtgc 13140
 gcgcgaggcc ggcgcctggc ccagaaggcc gacgacgtgg agatgctgta cgagttcctc 13200
 ctctggagg gcatggggct caaccagatg ggcgagtgcg ccacggcgct ggtgagcctg 13260
 gacgcggcgc tcggccacat gccgcgctcg ctggacgcgc aggtcgagcg gggcatcgcg 13320
 cgcgcggacg tgtgccgctt cgacgaggcg aaggccgctt tcgagaaggc gctgaaggac 13380
 ggcgcggacg acccgtgggc gcaccactac ctggggctca tcgccgagcg gcgcggggac 13440
 gagaaggagg cgaagcggcg cttcgacaag gcgcgggcgc tgggtgccga ggagttcccc 13500
 ccgccggtgg agctggccga ggcggagttc gaccgcgcgg tggaggacgc ggtgaagtcc 13560
 ctgccccgcc acgcgaagca gtacctggac aacgtcacca tcgccgtgga ggacctgccc 13620
 tcggacgagg atttgcctgg gcaggaccgc ccgctgtccc cgagcctcct cggggtgttc 13680
 cgcggcacgc ccgtgggcga gcggagcgtg atgaacgcgt atgagctccc cgcgtccatc 13740
 gtgctctacc agcgcaacct ggagcgcttc gcgaggacgc gcgaggaact catcgagcag 13800
 attggaatca ccgtgatgca cgaggtcggt cacctcatgg ggctggatga ggacgacctg 13860
 tggcagcggg ggctggactg acgagcgagg cccgcgtggc ttccagcgtc tggcggatgc 13920
 cgtgta gggcgtcttg cgcacgctgc ccagcagctt gtgcagcgcc gagtcgtcca 13980
 tgaggacggg ctccgtgagc aggtagtga tctcgaccat ctgcgcgatg aacgggttga 14040
 agaggccgat gaggcggagc atccccttcc ccgccgtcat gaacttcgcg aggtggccgg 14100
 cctgggcgta gatctcctcg acgagcttgc gctgtgaggt gacgccggcg ccggcgaggt 14160
 tccaccagcg gccgtaggca ccggggggcg ccatgagggc cgtcacggtg ggaccacgt 14220
 cgggcacgta gacgtactcg tgcggcgggt cgatggggcc gatgagctgg gcgcgcttgc 14280
 cctgggcggc ggcgacgaag gcggagtgga ggaagctctt gtcgatgccg gggccgtaga 14340
 agtccgggag gcggaggatg gtggcgcgga gctttccggc ggcgtccgcg gcgaggagga 14400
 ctcccttcgt ctccttgccg atgcggccct tgaagggtgt cggctcgcg ggggtgctct 14460
 cgttgcacgg cgtggtgcgg gggcgccgt acgggtacac ggtgccgatg agcaccacgc 14520
 gctcgacgac ctcggcgatg gcggcgctca cgggtgcggcg catgagctcc ggggtggagct 14580

ggaagcgcca gtagtccacg ccgaccatgt agatgagcgt gcggatgccc cgggcggcgg 14640
cgcggatggt gtccggcgcg tcgggggttc aggtggcgat ctccgccttc ggggtccgcgc 14700
cgaactgcga ctgaagcgag gcgcgcgagc ggccaaccac ccggtacgcc ctcccctgct 14760
cgcaagagc cttcacgatg ctgtgtccga tggggcccga cgctccaaac aacgccacct 14820
tgtccgtatc catgggtccgc tccctggggt ccgaacggcg agcgttttat gaacgtcggt 14880
cattgtgaac ggtgttcacg tactgctggc cgttcaggac gtcaagccct acagtgggga 14940
tatggggatt tcggagcgga aggagcgcca gcgggcgag ctgcgcgagc agatcctcca 15000
ggtggcggaag gacatggtga cgcgagaggg ctttggtgcc ctctcgatgc gcaagctggc 15060
ggacgcggtg gagtacgcgc cggcgacgct ctacctgcac ttcgagaacc gggacgcgat 15120
tgcccgggag ctgtgcatcc gggggttcca ggacctgctg gaggcgttcg agccggcggc 15180
ctggag gagccggtgg agcggctgta ccggctgggc gaggcctacg tgaagtccgg 15240
gagagcag ccggagacgt accggctcat cttcatggag gacccgaagc tgtcgacggc 15300
gctgttcagg gacgcgcgg aggacggcg ggggcccgg tccttcgggg tgctggtgaa 15360
ggtgttcgag gacctgaagg cggcggggag gattgccgag gacgccgagc cctcgaagct 15420
ggccgaggtg ctgtgggccc ggggtgcacgg catcgtggcg ctgcggctga cgtgtacggg 15480
cttcaagggc tcgccgccg aggagctggc gcggctggtg gtgtccacga tgggtaacgg 15540
attgccgggg ttgaagccc tgaaggcggc gcggaagaca cggtgagccg ggcgttggtt 15600
gacggggccc gtggggtgcg gcagtaatcg acggtggtag ggcctccgga cctggtggcc 15660
ggcccgggtc tcaaaaccgg tgaggggcgc tgagaggcgt ccctggtgag ttcgattctc 15720
atgctctacc gccatgtttt ccttgggggt ttctgacgcg gccctgatcg ggttgacgga 15780
gacccccc gcctgtacct ctcgtaacca agttttaccc aagtgagggg ggtacgggag 15840
ctcctatga cgaagtggag cgggaagtgg atcggaggcc gcacgtacac ggccaccgac 15900
ggaagcacgc gctggatcat ccgcaagacc gtcgccgggg tcgcgtacaa cgtcacgctg 15960
gacgtgcgga gcgaggccga ggccctggct gagctggcgg ccttcgcccg caaccggcc 16020
gcgtaccgga ccgcgagcca ggagcgccaa gacgaggccc aacaggccca ggaggacgcc 16080
gcgcaggcgg tgttcctgga cgaggatcgt gcccggcggg tcctccagca tctgaagtcc 16140
agcggcaggt ccgacgagta cctgaagagc acgcgcagct acctggccgc gtgggcaacg 16200
gcgctcgcgg acaaggacct gcgcgcggtg accggaccgg cgttgaagaa gatcctggcc 16260
acctgggaca ccggcaagaa gtggaggatc atcgtcttca agtccttcac ctcgttcctt 16320
caggactcgg gcgaactgga cccgatggtg aaccccggac gcttcctgaa ggtccccct 16380
gcccgccgga accacgaact caagggtac agcatcgagc acgtccagca gctctacgcg 16440
gccctcggct cgcaggccat ccgcgatgtg ctgtgccttc agccaagac cgggatgcac 16500

ggcaccgagg tggaccggct cgcgagcggg gacggcaaga tcgcggtgct gaaggaccag 16560
 ggcgagatcg ccgccaccgt caggttcaag cacaagaccg ggaagccgtt caccttgctcg 16620
 ctcgatgtgc aggggctcgc cgcgcgccag cgccttcaag cccgggggttc agcgccggat 16680
 cggcagacca tccgcgaggc cgtggagcgc gtgtgcgcgc gcacgagcct ggagttcgtc 16740
 cacttcggcg cgatccggca cagcttcgca acgtggctgg tcgagcaggg cagcatctac 16800
 aaccgaagg gcggtggcct gtccctggaa gccgtcgtc aggcgtcaa ccacagcagt 16860
 acgcggacca cggccctcca ctacgtcagc gccacagtgc cgcgatgta cgtcgtcccc 16920
 atccgcctgg agcattcgaa tgatccatcg gagttgcgca tagctcgggc acctgcgggg 16980
 tgaggctcat gaaccagaga gttcggagat cagtacgagg aggttcgttg atgcgtcagg 17040
 cccagggcgg gagccttcaa cgttcttatt gcgcgaacg ctccagggtga ttaccgcacg 17100
 tacaaggagccatt cgatgcagat cctggccgta accgaacctc ctagtttcgg 17160
 ggggaagtgc accatcaccg acgtggcggg caacgttgtc gggtagctcc acctgcgcgt 17220
 gtccctcgatg ctcaacggca gtgcaggagt cgtaaccgat ctccatggcc gcgcctcat 17280
 gcaggcgccc ttcaactttg ggggtgtggga tctagaaacg cgacggaggg tcgcatcgc 17340
 gttcgtcgag gcggccttcc cggagactcg cgcgcgaatt gccggagcca agccgaccag 17400
 agccccatc acggttgcg agttcggagg cgtgctgcgc tcgctgctcc cttccacgcc 17460
 cactcaccctc gtccgggacta ttcccgctc cattccgatc gacgccatca acatcgttgc 17520
 ggcggacctg taccgaacc ggacctgcga tagggagcac ttggaagagt tgacgaaggt 17580
 gctcaacacg gagttggagg cgcagtaccg cacgcgcctg gagtggtcag gagacacgct 17640
 gcacctgcgc gccaaagtaga ccatcggccc ctccggcgcg gccagcaaag tctcttcctt 17700
 ggag taggatgcgg cgaactacgc ctcgatcaact gccgatcat tcttgtcacg 17760
 atgtcggggg gttagagcgt gtcgatccgg ctgcggatgc caggacaaga agttctgcct 17820
 cctctatccc gttgggcat gtcgaggggc accaaaacc tcgctcgtga gcttcggccg 17880
 cttcgttacg gcgactttca acgaggctca aatcgtgagc ttgcggatgg caacacctgg 17940
 gttcggatac gctccggctg cggttccctc ctgcttccca cgcgcctcct tgggtcggac 18000
 tgggtcaggc tgggtggttt gttgaggccg attgcctccc ttccgagggg cgccttcgc 18060
 gagcagtgc tcgatgctcg ccaccgtgat catcacggac cgtccgatct tcggtgcccg 18120
 ctccaaccgg ccttgctcca ggagcttgaa gacctgtgac cgcttgacgc cgagcattgc 18180
 cgacgcgcgc tccagcatca cagccaggc gttctgtgtg accgattgag cgcgaagcgc 18240
 acgaacctcg cgcttgatct cggccagttc ctggaggatg gcgcattcca cgggtgcggg 18300
 ctggtggtcc tcaatgggca cggcaggtcg aaagactgga atgggaatag gaatgaggtc 18360

caacggtggc tccggccgag caagcaagga gcctgtacgg atatagctga agttctcgat 18420
catggacttg tactcaaccg gtctccgtcg gaggccgtgg atggtgtcga aggtgtggat 18480
cgagccggtg gccaccagtc cgtccctatt ctgaatgtat cgaatctctc cgaggtcctt 18540
ccgggcgctc gccctgcccg cctccgtgcc ggtgaaggcg aacgggaggc gcttggeccg 18600
gcacctgagc cccgttgga cccatggatg gcccggaagg gtcacagcac cggctacttc 18660
agccctttac tcgtgctgcg gcgtcatcgt cctgacttcc ccatagcctt ccatcccttc 18720
cgatccctcc acctctctct gcaaccaggg ggagaccgaa gcagacagca tggaaggcat 18780
cgccgcagtc ggaacgcata cgttccaatc acgggtgcgc aaggtccatc cgagcgccag 18840
cggcgatgct ctccatcacc ccgtcgatct cgggtctcca gcgtttcacc gtgaccgggt 18900
acttgattcc atcgctccgc ttccagcccg tgttctcttc accggccaac tccttcatgc 18960
cccgaa cttcgtgagc gagaacgcca tccggtcacg gccctggtac ttcaagtctt 19020
ctagtg gccgtacagc gccgtggcct tgatccactg gtcccgtgc gcgcaccggc 19080
gctcgaagaa atcttccacc gagtccttgg ctccaatctc atcctggcgg gcctggacct 19140
gcgccaattg gccgaggagc gggctctccg ccttctcgtc cacgctcgtc cacatggcca 19200
ggaagtcat ctgctccagt gccgtccagt tcatctgggg cagacagtcc agttgataga 19260
agcgtcgcat tcccgtggga tcgacgacga tctccttcac ctgcttggtg gacgcaccga 19320
tgaagggtggc gttgttggtg ccggtctgga gcttctggac accgagcacc cggctactga 19380
tccgctcggc ggtgatgcgg ttcttgagca cgtcagacgc taccgctct gccttcgcca 19440
tttcgtcgaa gaacatgccg tagcagcgag tcaaccggaa ctgctggcgc tcatcggtca 19500
ggaactggag atcggcgggg aaccacaaga gatcgccaag aggctgtagc aggctcttga 19560
tcacgtagt cttcccgccc cgctgtttgc cgacgaagat cggcatcagg tggctccttga 19620
ctccc gaacaacttc cgcttcacct gccaaatgaa gtgaagaacg accacgagat 19680
ctaccgggtc aaggcgtccc gtggttgctc gaatgaactc ctcggcgtca cctcggcgtc 19740
cgtcctcgcg gaacttcaac ttctcacgat actgctcgac gatcccccg cgttggtccg 19800
cctcccacag gcgcacggcg ttaccgagat ttcgacgct gatgcatgtg cgctcgttcg 19860
tggactcgat ctcgatctgg gacaagaact cggacgcagg aaacatccgg cccccaatct 19920
ggaagccatc gctcgcgtac acgaatgtga cgccgttctt ctccatccag tgttgaaccc 19980
atgtgcgcgg ctccaagcgg ttctcgacct tcggcaacgc ctgcaccaat cggtcgatga 20040
cctcgggctt gcagaccttc ttctcttca aggtcccgac ccacttcttg aagatgccat 20100
gctcggtgga gaaccaaac gagcaccaga cgagagcgcg cttgatctcg atctccttca 20160
ccccaccgtg cgctcatgc tgttccacga gccagtcaca gagtgccgaa ggaagcgccg 20220
ggcgcgcaga ggccaagtac tgcacgatca ggaactgacg agcccatgct tccgtcttgt 20280

ggatgatgagc ggcaagcaac ttcttcatct cgcgatgcac ccaatcatcc acaccggatt 20340
tctcgtgtctg tgggtcgtgg tccacgtacg gaatctgagg gtcacatccg cgcgcagaaa 20400
ggcccttcgc gatccgcaca acttcacgaa cgacgttcat gttcgtgccg tccatgtccg 20460
gcgcacgcgc gcagacgaac accgtgcggc cctgtgcaag gtatgatgcg gcctcggggg 20520
gcggtaccca ctctccgtc aggtcatccc agcttcgtcg ccgggcctca acatcatggg 20580
ccatgctgat gccggggagc cccagcgccg ggggtgccttc ctgcgcgagc agcgccgcct 20640
tcttctcgcc ctcaatgagc gccatgggga cttcttcgtc ttgaagcatc gggcagagga 20700
tcgcggtgtc gaagatctgg ggcgcgtacc cgaaaggagc ctctacttc ttcaccttcg 20760
ctggctcccc ttcgacctca tcctgggtgt acgggcgcag gatgtggtcc gtgaaggctc 20820
cggttgggag ggtgagctgc gcctccttcg gccggagcac gcgcgggcga tgcggcttga 20880
cgta gttgagcccc gggtaacga gcaccagccc tccagcgtcc cccttcatt 20940
cctcgggcca gttcaacaac ttccggttgt tctcgtccgt gtccgttcgc caaccgagtt 21000
tccgcaccgt cgagggcagg aggcaggact tcttcaggtc ctgcagctc cgcgccgaga 21060
tcggaagctc gttccactca gcctcgttgc ggctggattc aacctcgttc gccttcgagt 21120
cgggcagtgc cttgtccgag tcctcatgtc ccattgggta cacctctccc atcaacgccg 21180
aagccgtgct tcgacgcctt gaaatgcagg gtggctcttg aacttgtatc gattctggct 21240
acgtcgttgc ggcgccttg agcggagccg ggttcggtgt ggctacaagg aatatatcga 21300
atgtgtctgc gcacctcgga cggtgcgccc cgagggccac gggcatcaac gccgctgcgc 21360
gatcctgcgc cgtggacggc caggggattc gcgacgtaca ccggacggca accttcctg 21420
tatgagccga ggcaccgct ggagcacgga gtacctggac gcgatgctcg cggcctggga 21480
cggg ctgacctcg agcagttcac ggccacggc gcgccagggc tgctgcgcg 21540
tacctacgg ctgcaccgcc agcgaaaaga gaaggagatc cacgcagagc ttcagcggct 21600
tcgggatgaa aacgcgacgc tccggtcgat gctcgaaagg agcgcgttg tccctggtgg 21660
ttgccgggcg gcaaccgtca gcgaccccaa cggccacggc attggagatc gccatgtggc 21720
aaacggaacc gaagcccctt cgcgcaccgc gaccggccc cagcattgg agccgtaca 21780
gccgcgcgtg gtgccgcagg accaggttgc cggacctcc cccggtgatc acgatggtcg 21840
tgtgctcgta ggggaaatca ccgagccggt gccccgaag agaccggcgt tctcctggga 21900
ttgatggcct cgcgcctgct ggccgatgtc ggacgccatc taccgctggc cttggtccgc 21960
gagcgccttc aagagcttct tgatctcggc cgaggacatc gtgcggatgc ggtccacgag 22020
gcgttgccgc tcgtcatcct cgggaaacgt caggagatcc agcggcaaca ctcccagggtg 22080
gtccgccagc accttcaacg tgcgaaggcc aagctcctgc ggccagtgt tagagggtgg 22140

actcagggca cggagcagag gcagagcgcg agcaccaggc aggcgctccg ccgcgctcac 22200
cctgccgagc cctgtggtcg cttgtaatac cctttgggtt tatgaatagt agacctcgga 22260
ccgcgagagc caccggcccc gtccccctca gccgaggccc caccagggag ccggaaggcc 22320
cgagccagtg cccgccgcgc gtcccttccc acctggaggc cgcacatgac cgatgacagc 22380
acgccgaccg acgaaacgca gatcgaggcc ccgacgccgg agaacacctc cgacctgaag 22440
ggcgccccgc cccgactccg gttcaccatc gagaccacca cgtacgagac cctccgcacg 22500
ctggagcggc ggggtaacgg cgaggtggtg ctcttgccg agcgtcacct ccccatgga 22560
ctcgccgggc tcgtcaccat caagcgctg cgcaatcccc tcactttcga gcgctgccag 22620
cggctgatcg aggaggtcca gctctccttc cgcctccacc acccggccat cggccaggtc 22680
catcacctga aaatccatgc cgaccggccg cacgtcatcg ccgagtacgt ggacggcccc 22740
cgggaca ccatcatcag cctcgccacc atgcgcgaga agccgctctc cgcgcccttc 22800
gctctaca tcgccgccga ggtggccgac gccctccacc acgcgcacac gctgagagat 22860
tcggagaacc ggccgctggg catcatccac cgcgacgtgg cgccccgaa catccgctg 22920
gcccgcagcg gcgaggtgaa ggtgacggac ttccggcgta cctactcgct catggtgggc 22980
agggaggaga cgccgggcct cctgctcaag ggcgacgtgg cgtacgcctc gcccgagtac 23040
ctgaaccgta agcccatgga tggccggtcc gacatcttct cgctgggcct cgtcctcatg 23100
gagatgctga cgtgcaagca cctcttcgac gtggaggacg aaaaggcccc caacgccacc 23160
gtggacgtga agacggagga gacgccctcg gtgcccctca cgcagatgat cgcgctcgtc 23220
aaccgctacc gccccgagga cgtggagaac gcgatggcgg gcctgccgga cgcgctcaag 23280
gccatcgctc acaaggccct ccagcgaaag ctctccgagc gctacgccac ggccgccgag 23340
atcgcgatg cgctgcgagc ggcgctcgcg gcggagtcac agcccttcgg ccggaaggag 23400
gctcgagg agctggcgcg gatgctgtcg gaggcgtccg tcctgcgcga ccgggtggaa 23460
ctggacgaag aaggcatctt ccccgagggc ctggacgcgg acgagccgac gccgcaccg 23520
aacgaagagt gagaacgggc ggcggtgcat tccttgaagc aagcgggccc cgggtgtggc 23580
ccgcgtcggt tcagcgcaac aacacctggg ccaccttcac gagggcatcg agctggtcct 23640
cgccatctt gcgcgccagt ccggtgagct ggcgcagctt gggcgccccg cctgccctc 23700
gctccccctt gcccgacttc gtccccctct ccgcgtccgc gatccccagc aactcgctcg 23760
aggagatgcg cagcaccgag cacatccgca gcagcgtctg gacgctgggc agcatcttcc 23820
cgcgctccag gcggctgtag accatgtgcy cgaggcccag ctctcgggcc acctccgct 23880
gcgtgagccc gagctgcgtc cgggcctcac gggcggcact tccaatacgg gtcgccagct 23940
cttcattcat gcgtcggggt accaggacac cgagaaccag gtttggcgcg ggcaggaagg 24000
cccaagctc ggggacgcc cttcctgccc catctcggcg gccatgtcga tccacgagca 24060

gggccccgtc acgcggcgcc cctattggcc ggacccatcg ggggcgggaa cctccagggc 24120
 caggccgccc aggatgaagt ccacggggac acggaggaca ccgcacaggc ccaccagcgt 24180
 ggggaggctg ggcagcaacc ggccacgctc caggcggctg aacaccagcg tcggcacgtg 24240
 gatggcctcg gccacctggg cctgcgacag gcccgcgccg tgccggggcg cgcggaacatt 24300
 ggttccgata tgctgggaga gcttcgcgta catgaggaga cctgggagaa agaggagaaat 24360
 gccgcgtggg cggcactccg agcatacagc tcaccagggt caacgatagt atccgctcaa 24420
 ggtttacctt tctcccgcg cacttcgcgg ggggaactcg tacgagatcc gctaccgggt 24480
 gagagcatgt ccaggaacgc cgacccca caaccccgccg aaggagagga cacttgagcc 24540
 cgcgctcgca tcccgtcgtc cccccgggca cggacatcgg cgggtacctg gtggaggaga 24600
 agctgggagc cgggggcttc ggtgccgtgt accgcgcgccg gcgtggaggg cggctctacg 24660
 agct catccactc tgggggctgg ctgagtgggc cgagcgcgaa gtggccatcc 24720
 tctccggct caagcactcc aatctggtgc gcatccgtgg gcatggacag tggccggatg 24780
 aggcgcctca atccttcttc atcgtcatgg actacgtgga agggcgccgg ttggacgtat 24840
 gggccagaga ggagaacccc tcggcccgag aagtcgtgct caagggtcgt ggcgtggcgc 24900
 gcgggctggg cgccgcgcac cgggcgaagg tgggtgcatcg agacctgaag gagagcaacg 24960
 tcacgagcg cacctccgac ggagaggcag tgggtggtgga cttcggcgcg ggcgggtacg 25020
 agagcgcccc cagcatcacc ggcggcgtgc tgccaccggg cagcccgag taccgcgcgc 25080
 ccgaggcctg gcgcttccag caggagcacg gggacgagcg tggccactcc taccagcccc 25140
 gcccctcgga tgacctgtac tcgctgggcg tcgttctcta ttggctcctg acgggcaggc 25200
 agcccttct cccggaacgag gccgcagggg tggaggccgt gctcaaccgc gccccaaac 25260
 atgt gctcaatcca cgcgtccccg aggcctgag tgccgtgtgc atgcgcctgc 25320
 tggccaagga gcccgaggag cgccaccgag acgccgacgc gctgtgcgcg gagctggagg 25380
 ccctgctggc ccaggcggac gagtcctggg acgtgaaact ctgcgacgcc tatggcccgg 25440
 acaccgccac cacgctcgcg gcggtgccgc acgcgggcca agacgagctg gtgcaatggc 25500
 tgaagaaagc caaggcccg cctcgtcggg ggccacgtcc gccacacggc gagggcgcac 25560
 acgagccgga ctcaaacgc gtggccatcc aggcagagct gccacccca gttcctgctc 25620
 gccccggccc catgccctcg ccgcccccg cacaagccgg tcaattcaag gccctgcgtg 25680
 tggcgacctg gatgggtctg ctggtggtct tgagcgcggg cgcgctggtg atcgcgcgca 25740
 tggcgacctg tccccctgct cctgcgcac gtcacgccct ggagcctcac ccagtgatg 25800
 ccgtggactc accacctgca tccccgagt tcgacctgc gccctgggccc ccggccagg 25860
 aagtgggggc gccatggatg gcaccggaag ctgaggaagc cgcagccgcg ctcgatagcg 25920

cgccccacct agcgggccgtc gccctccccg cgacgatctc cgaggagaag gcttccgtga 25980
agatgaagaa gaacaccggc gtattctccg agcccgagcc gcagcgcttc cggggcgga 26040
ccgttggcaa ggcgctcggc ctcggtgtcg cgggctgcct agcgatggcc tgccctggcc 26100
cccaggtccg cccgacgcct ccgccagagg cgtgcccgcc aggtgctgtc gaggccatga 26160
gcaggcttcg aattgagtat gacgaggatg tggtagccac cttcttcgcg accgccgagg 26220
aggggggttag caggaacatc acggtgcgcg cgggcccagc aacggttcac ctggggagac 26280
cattgggaaa tctaccggcc cggaccacgc tctccggacg cctcatcatc ggagaggatc 26340
gcgtttacgg ccgactaact gaagcacgca cgccaaaggg tgaccgcttc cctgtatgca 26400
tgcagatcat tgagaacgac tctattgggt tcaagaagga gatcaacgac ggctccaaca 26460
gcgcctcggc ctatccctat tttgacgtga aggccgtccg ccgcttcgag tgaaccccg 26520
cagcaaa catggggctg aaccaagtat caatgcaggg ttccactctg ctacttcaag 26580
gagcgcg atgcccattg caccatcgt tgttctctcg gtgatagcg ttttctccgg 26640
ggcagccgcc gcgcaatcg gtccagcagc cacgggcttg ggggtacgcc ggattgagtt 26700
ctcgcccgag aacttcgagg caatgacgac accggaggta cagataagcc cgggggtttc 26760
caccacgttc gagttcaact ccgccctcct tcaggagaag gtcgcgggtg aaggcgccga 26820
ccgcttctcg ctcgtaggaca ttggacgaag cactctccgg ctggtgccgt cgagcaagt 26880
cctgcccggc gaacgcctgc gagtgacggt gcggttctcg gacggagcag cgccggtagg 26940
catggcattc atcctcgtag cgacccccgc tcaggcgagg cgcttggtcg aggtgtggcg 27000
caaccagcgc acggtggagt cctatcaaca ggaatcgaag gaagcccag cgaggccca 27060
aagggtgcac gaagagaacg agcgccctgc cgccgagtat gcgggaccgg gcggcctcgc 27120
tgactcctt gcgaaccgcg tgatcggaac gtcggggcgtt tcggtcaagc ccctcgactt 27180
cagggaa gtccgccagc gtcctggaga cgcgatcagg attcttcgtg catggagcta 27240
ccgctccgcc aaccgcgtgt ccgtgctcat ggatttggac taccagaag ccgcgcaacg 27300
ctggatcgcg caggagcat cgttggtgag caagacaggt gaaacgctga gcatgctccc 27360
tgtatggcag gaagcgcccg ttgccaatgc ccggtccgg cgctcgtgg tggaagcaga 27420
ggctgagccg gacgcggccc aggacacggt caccctcaaa ctgtgggaat cgaacgggct 27480
gcgcacgac accctatccg gggtagacatt ccataatgt tgagaacatc ctactatca 27540
agctagcacc cacatagcat gaagtccgcg ccggtgcgtg tcatgggccc ttcaaacc 27600
tgaaaaccaa taactacatc cttacaccat ccaaaccaag ccccatgtct acagccgagc 27660
aaacgaagaa aataatcaag aagctgcgag ccaccctaaa cgaaggaagc tcagaaaaga 27720
ttcaagcact catccagtcc atcagactgg agaatccatc tcagtggctg aatttgatcg 27780
ccctcgact gggcccata gatcctagga atccaacatt cttcgaaaaa gtatccgcaa 27840

taaacagatt ggcagaagat cttgcgccag aagagcagca cacgctacgc ggatacgaaa 27900
gcatcgcaag ggccatgcag atcgtatcgc aagagtccga caaatcagaa ttctggaaat 27960
cttcgcgcct cacaatgatg tggcgccctat ttacgtacgt tgaatcccaa tacatatattg 28020
ttagcaatac gattcgaaag aagctcaagc gggccccacc gggctcgcca tttgtcatgg 28080
cgagcccttc aatcgcggtt ccaggaaccg atgggaccgc aacgacaagt gtcgatcttg 28140
tttttgaatc taccgccgaa gccgccgaac taatactccg catctccatg cacaggatcg 28200
acacccaacc cccaaatgaa aagtttacc cccagacccc ttatgacgat cctgactttg 28260
gcaggctcct cgcttgcgca cacgcgtggc atcgattcag cctgctatgg aaccaaattcc 28320
agtataccga ctggcgacct gagcatgatc cacgcggctt catctggaca ccaaaaaaca 28380
aggcgcaata cctccaaagc gaaatcgga acattcgca gcgcctat ttgcagcaag 28440
gtgtc tgatggactc ggtcctgggg cagaactgga gagtagaaga gaagtcctgg 28500
aacgcctcaa gaggagcttc aatctccga agccaggga aacatgggac cttaagattg 28560
atattaaagc cctgcgagat ctctcgggtc ttgatcgata tgccacggct cgcaagatct 28620
acatgtcgcg tcgattccta accccagtaa tgggagcgcc agcagatcct gaactggaga 28680
agtcacagaa ggagttgaag ttgaacttca cgctgcatga actcgccatg gctctgctgc 28740
aaaggaatca cgcaacattc aagaccaagt cagcaataca caacattgtt tttgcagtca 28800
ccaagcagcg cctatgcaag gtaatcagcg aggcgtcggg catcgaattc gaattctgct 28860
tttcccatat caacaacatc gtcttcgacg cacagagaaa aaacctagag atctgggacc 28920
agccgctcgt accagtagat gaccataggg tgttggtcgt tccttcgatc attgccaaatt 28980
cccatcctat tcgcacaata gagcatttag cttcagctcg ctcaagctcc gcgtttgact 29040
gaga gtattatgag cagatgattc aatcgaggct tgaggaatta acacaagcag 29100
tcgtgtgcg gggcatcaaa tttcctgctt cagatgggcg gcagatcgaa tacgacttgg 29160
tgctttattg gcaagggcac ctatttatct tcgagcttaa gtgcctgaag atgacaacaa 29220
ctcctgtgga tgagttcggg gcgagggagg agatcgagcg cgccgagcac caattggtac 29280
ggcgtgtttc tattgccgaa actgactgga aggagttcag gagccaagca caggagttt 29340
gactccccga gactccgcca gcgcgcagaa acatccatgc cataaactg accaacaatca 29400
tgaactttac gggccgaaga actggagaga tcgtgacggc agacgactcc tgccgtttta 29460
gataacttga cagccctcat gttcccgat ttgatgctgc cacgggtgcc gaaatctcaa 29520
gcattgcacg tttgcgcctt cgcaacgagg ggccgccatc tgcttcgggg ctttggcaat 29580
atttatcaag cctccgcag ttggagtgga tcgggaagca aattcggcct gaataccacc 29640
cactgccacc gctggatgag ggcaactatc actggaagct catggtcgca ttcgatccgg 29700

ccgacgcccc gacgactaaa tagtggttggg ttggtctcgt tgcgaagggtg agcattgacc 29760
 tcggctggac gctggattca gcgtctacaa caacgatatt gcaggggtgag gcggaggctg 29820
 cgtagccttc gtttagaacc cgtggagaac ccgacccatg acgctatacg aactgtttga 29880
 agccgatgat gaccgcatg tccccgccga ctttccttgg ctcttgatcg agatccctga 29940
 ggagcaactc cgccatgcgg cgcttctcct gaatgagggg gagtggcgac cctcgcacat 30000
 ttctggcatc tggatcggg tggatcccga gcgcccagct cagaagcagc agcggcacgt 30060
 ccacgtcgcc gcgaagaagc acatcaagat cccacgaag caggcttcat ggaacagaga 30120
 caccacccgc catgaccgca agacattcaa tgcgaagctg ggctcgcaag ggagctatca 30180
 agacgtggcg aagacggcgc tgggcctgcc gcccgaggct gtcctcgaac acgttgtgga 30240
 aaatccggcc gaacaacaga tgctgctcac cgaatccact gatccccagt tgaaaactga 30300
 acaggg tggttgagg cccagcccag gcggtctaac ttcgaagcgc tcgtcgagga 30360
 ctcaatctgc cgctcgacct ggaatcgtaa ggagtggtt aaatgcggtg 30420
 atacgagcgg tgatacgagc gcctaacaaa actggcatag ggacccggct tctcaaggac 30480
 gcagctgcaa ccaaggcgat tttgtaggca ttctttgggg ccgagacag cgcgcgggat 30540
 ctccggcacc cagttcacgg acgtcacctg ccccggtgca gccaatggcc cctgacccct 30600
 gccgtcccca ccctcgtagc caagctgtac ccaagatgaa cgagcgcggg tggacctcca 30660
 tggacgctcc acccaccgct ctccagaggg aaaccggccg accctcaatc cctccgggca 30720
 cctcgcggat cgggggagcg gggcttcaaa accggtgagg ggcgctgaga ggcgtccctg 30780
 gtgagttcga ttctcatggg gcgacgtgaa cccggccgtg ctccatgcgc tccacaacgc 30840
 ggcggaagat gaggtcgata atggcgaggg actgagcctt caggagtggc cggaacagac 30900
 ccagccacg tcagaagcga acgacctccc tttcgtaacc gaataacgaa acagaggcga 30960
 caaac tttcgaaatc cgttgacgcc cgtgggcttc atttcaggaa tcctgggaaa 31020
 tgctctcct tgctcttctt gggcttctcc atggtagcgc ttcgcgacc caggctctgg 31080
 tactatccat catatggagc gctccctcgg aacgacagag caggctcttct ataaggtagc 31140
 gcagaagcgc cccttcaaca tcgtcattac gggcaagctg cgaggacgcg tggaggagca 31200
 ggctgtgcgc caggggttgg tggccctgca acggcgacac ccgctgctcc gagcgaagat 31260
 cgtcgcgggg actccgccac gcttcacctc gcaagggtgtg cccccattg cgctggaagt 31320
 ggtggaacgc aaggcagagg agtcctggca acagcatgtc gaggcagagc ttgacaggcc 31380
 tttcaactcg gacctgggc cgctcgtccg cttcatcctc gtgcggggcg agcaccgctc 31440
 cgagctgctg tgcagctatg atcatctgat cggagacgcg cactccggca tcttcgccct 31500
 gcgcatctg ctgcaggtca tggcctccca ggaccagcac ctgcccagc tcgcccgaag 31560
 gccgcctat gaggagctga ttgggccgat ggtaccgggc acccgactgc ttggcgccgc 31620

cgtgcgccgg ggctcctcgg cgctgctgcg cttgtctccg accctcaata cgctcacaga 31680
 gcggctcgtc gcaccgcggg gcatggctcg cagcagcgcc gagggacagg cgctctacag 31740
 ccaccgaatt ctggagcccg agcagctcg gcggctgctt gcgcgctgtc gagagcaagg 31800
 gtcctccgtc cacgcagcgc tcggggccgc gctgctgata gctcgggccc agtcgcaggg 31860
 tgccaagaag cgggtgacgc tcaccctcac ctctgcgttg gatgctcggg agcgctttgg 31920
 cgtgggtgag gacttcggcc tgttcaccac ggggaagacg gacttcttcc gcgcgcgcgg 31980
 cagcacccca ttctgggagc tggcgcacag actccgatcg cctctgcagg cagcacggaa 32040
 gaagcggagc cacttgaggc tgttcgcct gatcctggag atatccgcgc tcaccgtgga 32100
 catctcctcc cagccctgga tggaaacgcgc gacacggctg ggctgcact ccatgctcgc 32160
 cctgagcaac gtggggcgctg tggagattgc cgcccgctat gggaaacctga cgctcgaggg 32220
 gcttc acggggacga ccgcggccca gttcgacgtg gtgctgacgg cgatcacctt 32280
 tgcccagcgg ttggaggcca gctttctctt caacaccgcg cacatgcagc gcgagcaggt 32340
 ggagcagctc gcctcgcgca cctgggagct gctggccgag gcgacgcgct gagcggctac 32400
 tccggctgga tgttgtagat ccgcttgacc tcttccagcg gcagctccat gaccttccag 32460
 ggatcccagt ctccgaagag gtccacgctc atcgcgctgc ctgcctccac cgcacgccgc 32520
 agctggggaa tgggaagcgc ctcggcgagc aggcgaacgg gcaccaagga cttgtactgg 32580
 gccggatcat agttgcgggt gcgggggccc aacatgaagc ccaggctgaa ggccgtggtc 32640
 agcatttcct ccagatgga gatgccatag ccggagagca ggtggacgaa gtcatgcacg 32700
 gccgagtga cgggcagggc gtgagggtga cccggcagcg gcacgccatg ggagtggcag 32760
 tacttccaga actcgcggcc aaaggaaccc tcgggcaggt gctcgagctg ctgaaagcgt 32820
 gagggt ctggcgctc attgcgctcg cgcagcatgt catagagctt ccagggcagc 32880
 tcgcccttcg gcagcccaa catgcggcag aagtactcaa tataggcagg cagaggaag 32940
 gcggtcagtc caacggacag ccacagcttg gagcgcgctt ccgcggccag ggaacgctcg 33000
 cgcggtccag gggctcgtg gtacttccgc agaaatacat ccgtgagtat tctcattcga 33060
 acaccttggc tcgttatagc gctggggcag ctttcaggca ggtcgtgtc tcctggagaa 33120
 agccatacgg atccttgggg tcctcggcca tggactccac ctggagcagg cggcctaccc 33180
 ccagccgctc ggcgtgcgcc aggatgactt ccagcaccac cttgtcctcc aaggaaaacc 33240
 cgggtggagtc gaagacggtg aggccatcgc ggtgagagcg ccaactgctc ggagagcggg 33300
 tcagttcaaa gaggtgggg ccaatctctc caggctcgag ctgctggcac tccccctcca 33360
 ccacggcctg ggggagatag tccgggcata ccagggcgcg acgcagcatc tccaggggca 33420
 gctctgtctt gccgggcaga tctgagccca cggcgttgat atggaggtgg gccttgatca 33480

gacgcccgga caccaccggc cccgcgccc cggcgacgga ggtggccgtg cagaggatgt 33540
 ctgcctcctg ctccacgcgc gtcaggggga ccgccaccac ctccaggccc aggaaggcca 33600
 cacgcccggc aaagcttcgc atggcttcgg gagcaatgtc gtgcaccagc acccgtccca 33660
 gaggaagac gcgcgagagc gcatgtgcct gggtagcggc ctgagcgcca caccctacca 33720
 ggccaatac ccggctgtcc tcccgcgcga gcagccgact cgccacggcg gaggccgccc 33780
 cggtagcgtg cgcggtagga aagggtgcat cacaaacggc ccgcagggtc ccggtcgtca 33840
 catcatacag actgaggag gaaagaatgg tgggcaagcc cagctcctcc gggctgcggg 33900
 ggtttagacc caccagcttg atcacggcgt ggcgccccac ctgcatgacg ggcatccact 33960
 ccaacacgcc ggggtggggg tgctgatact ggaagccctc gcgcttgccg agctcggtgt 34020
 tggcggggtc gaagtgtcc agctcgtact cgagggtgga gatgacctca tccatcagcg 34080
 gacgccc cgttgacagg acgatctggc gcagttcctg ctcaccagg atccttgtca 34140
 gatggc tgaccccgcc cttttcagct gcatgacagg cctcactgca ttacaggctc 34200
 cagttcaggg ccgggcaaaa tctatcttca acatccccct gtccaggacc gcgtccacgg 34260
 catccagctg cgccaccgag cgcggcagca tgacgtggcg gcggaagccg ccacgcgga 34320
 tgatgaggtc attgccctgg cgatccagga caatgtctcc gcggtcggca cctggcatga 34380
 ggagctgcag ccgatagcgg cctcgtgct gcttggcgaa ctgataggc tgcccggaga 34440
 tgtagcgtc ggtggggctc gagtccccgt agagccgctg cgccagatcc tccaaccgct 34500
 ccagccccac cacctcgtgc tccagcagcg ggagcctggc caccggcatg ggggagaagt 34560
 actcctggat gtgatccagg taggcagatt gagacttgtg ccactgagca aagtattccg 34620
 tgtccggcag cagacgattg accacgacct ggtccaccgt catgccatac atgttgaagt 34680
 agcgtaggc ccgctgtgtc tcgcggatga ccattttttc cgcgctggag accaatcgca 34740
 gtcgtggtc attgccatcc gtgagcaacc cttcaatgcc cttgacgca tcgaagagct 34800
 gctcgaggga ggcaaagtag ctgtcctccg gcagatcata gctcgtgagc cgactggcca 34860
 ggggccgggc cagcttgacg agcgtgcgat ccacattgaa gcgccggcg atataccact 34920
 gcagcacgct ggtgatgttg acgaagcgca gcgactcgcc cgtgggcgga cagtccacga 34980
 tgatcacgtc atagcgcccc tgctgcacgt actggttcag gtagatgagc gagatgacgt 35040
 cctccgtgcc cgggagaatg gcgacctcct cggccaccat gttggatacc ccggtggagg 35100
 tcagcagcac ggacatgtag ttatagactt cactccactg ccgctggagt tcgtgctgga 35160
 tgtcgatctc ttgcagttca aggttggggg cgaccttctg gggcagtccc tcgttgaagt 35220
 cgaagagctt gcgatcgaga tcgaagctgt ccgagaggct gtgggcaatg tcgaaggaca 35280
 tcaccaaggt gcggtagccg cgcttggcag cggccaccgc ggtggccgag gatgccgtcg 35340
 tcttgcttac cccacccttg ccagagaaaa gaagaattct tgtcatggat gccccgctg 35400

cctgccggca acgggcccgc atggcgctct cccctccat gggtcacctg ttgcgtctgt 35460
ggaactcatc actatcagcg acatgccaga aggagcaagc tggacgggtgg cttgacttgg 35520
tatgacgctg gacagtaggt atgccaatag aggtgggggg ctttatgaaa tcgatggatt 35580
ggctatcggg cacagcccc ccccttggtc aattccagga ggggtgcaat tgacagccac 35640
agcgactgcc gagcacgcgc tgaaagccct ccgggccaaag ggactcgcca cgtcggacga 35700
ggcgctgccc gcggtgcggc acgccagcgg cgaaaaggct cccctctcat cctcacagcg 35760
gcgcatgtgg ttcttgaggc agctcgagcc aggcaacgcg gccagcatt tgttgcaaag 35820
tcatcacata caggggcctt tgcaggtaga ggggttgccg cgggcgttgg ggctcatggt 35880
caagcgccat gaggcgctcc ggctggtggt tgccattggc gcggcgggcc ctgagcagcg 35940
tgtgcggccc gagtggtggc ccgagctgcc tctcagcgat ctgagcgggg tcgcccaggc 36000
ggct cgggccctgg cggagctggc gcgcgtggag gctgcggcgc ccttcaacct 36060
gcagcaaggc ccaactgttc gagtcggct ggcgcgactg gcggaaacgg agcatgtgct 36120
gctggtcacc ctgcatcacc tgatctcgga tggagcctgg agctgcgagg tgctcatcaa 36180
agagctggcg atgctctacg gccagcacgt ggaaggctcg agcccggagc tggcgccact 36240
gcccgtccaa tacagggact acgctggctg ggaggcaagc ttcgcgcccg cgggagaggc 36300
cttgagggcc tggtggcggc agcggctcgc cggggtgccc acggtgctgg agctgccac 36360
ggaggagcg cgtccctca gacagacgta ccgggcaggc cgggtggcca tcaccgtgca 36420
gccgcgcctg cgccaggcgc tggaggacct ggcgcacaaag gagggcgtgt cactctttgc 36480
cctgctgctc accgccttca ccacgctgct acaccgctac tctcgccagg aggaattggt 36540
ggtgggggtg cccgccccgc agcggccccg gcccagctg catggcctca ttggatactt 36600
cccg gtggcattgc gctcgcggt ggagcctcac acccggtgc gggaggcgct 36660
gcggcagctc gatcaggagg tgcgtgaggc caacgccccat gcggcgctcc ccttcgagcg 36720
gctggtgagc ctgctagaca ttgcccgcag cccagccgc caccgctgt tccagggtgct 36780
gttcgacctg ctgcgggagc agcccagcc taccgctggc ggctgcgcct tccggccctg 36840
aaatccttc accggcctgg tggcgatga tctactctg ctgctggagc cgcgcggtga 36900
ggggctggag gggcgctgg actacagcgc ggacctgttc agcgaggcgc gcatgcagcg 36960
cgccgcact cagtacctgc acctgctgga gcagctcgtg gagcggcctc acgagaggct 37020
ctcgggctg gcgctcctca cgcctggtga gcacgaggct ttgctggcgg ggcacggcct 37080
gtggaggggc cgcagggtgt ggcccaccac cgcttcgagc accagggtgcg 37140
gctcaccctc catcaccctc cgttgtgctt cgcccgcag gtgctctcct acgagcagct 37200
caacgcgcgc gcaacccgc tcgcccaccg gctgcggcgc ctgggcgcgg gcccgacac 37260

cctggtaggg ctgtgctgg agcgtccct ggagctgcc gtggcactgc tggccatatg 37320
gaaggccggg gccggcttcc ttccgctgga cgtcaatcag ccccgcgagc ggctcgcctt 37380
cctcctggga gatgcgagct gccgcatact cctcaccag gagcacctgc tccagcgcct 37440
gccccccacg aacgccgcgc tctgtgtct ggagaggag gcgaggcac tggagcgga 37500
gccccaggag gatgcgccac acgaggccgg gctcgacaac ctggcctacg tcatccacac 37560
ctctggctcc acgggcacgc ccaaggcat cgcgatggtg catcgtgtc tggccaacct 37620
ggtggcctgg cagctcacc atgagcggct ggggtggccc tcacgcacgc tccagtctgc 37680
ctcgtcaac ttcgacatct gctaccagga actcttcacc acctgggccc ctgggggac 37740
cgtggtcatg gtgacggaag aggtgcgcag ggatcctgcc cggctgctgg aagtgtgga 37800
gcaggagcag gtgagccggc tgtacctgcc cttcatcgcc ctgcagcagc tcgcgcgggt 37860
ctatgag cgcggcgcg gccctcgcca cctgcgcag ctcatcacc cgggggagca 37920
ctcaggcg acccccgagt tgcagcggct gctctcgcg atgccggagt gcacctcca 37980
caaccagtac ggccccctcg agtgccacgt ggtgacgagc catgacctga cagcgagacc 38040
gagccgttgg ccacggctgc cggccgtagg ccggccactg gccacctcc ggggtgctgtt 38100
gctggacggg gagcagcagc tcgtgcctcc ggggtgtggc ggagaggtgt tctggggcg 38160
ccccgccctg gcgcgcggct acctgggacg tccggagcag acggctgatc gcttcgtgcc 38220
cgatccattc tcccgcgagc ctggagcccg gctctaccgc accggggacc tggcgcgctt 38280
ccgagaggac ggagcgctgg agttcctgca acggatggac gcgcaggtga agatccgggg 38340
ctaccgcata gagcctgggg agatcgaggt ggtgctgtgc gagcaccctg ccgtgcacca 38400
agcgcacgtg cggccctacg tggacagcgc cggagagcgg cgcctggtgg cctacgtggc 38460
cctgggctc gaggacacgg acggggcgga gacagagcac gtggagcgtt ggcgcgcggt 38520
ctatgag acctatggcg gcccaagcgg cacggccttt gacctggccg ggtggaatga 38580
cagcgtgcgc ggcgagccgc tgcctccgga gcagatgcga gagtgggtgg agacgacagt 38640
ggagcggctc atggagctcg ttccccggcg ggtgctggag ctgggctgtg gctccgggct 38700
cctgctccgc cggctcgccc cccgtgcga gtcctactgg ggcacggagc tctccccggt 38760
agccgtcgag cggctgagg agcaactcca gacgggcggc tccccgctcg cgcagcgcgt 38820
gcggctcatg gccagccgg cggatgactt ctccgggctt ccggaagccg gcttcgacac 38880
cgtcatctc aactcgtgga cgcagctctt cccagcgtg gactacctgc tgcgggtcgt 38940
ggagggcgcg ctgcgcgtgc tccaaccggg cggaaacctg ttcatggcg acgtgcagaa 39000
tctgcggctc ttcgagctgt tccatgcctc ggtggccctg gagcaggcgt cagcggacct 39060
ggagggcgca gcgctgctcg cccgcacccg ccagcgcata ctgctggacg aacggttgta 39120
cgtggaccgc gacttcttcg ccgcgctcgc cacgcacttt cccagctgg gcgcgggtccg 39180

gctgcacctc aagcgcgggg gggggaggaa cgagatgaac cgcttccgct acgacgtgga 39240
gctgcagctc gccccgtag cgaaagcagg ccccgcgcaa gagctgccag agctggactg 39300
gaggcatgag gggctcggcc tggaaaggct ggagcgcgat ctggcggagc gaccggcggg 39360
gctggtgctg cgcaatgtgg ccaacgcccc cacggcggac gaggcggcac ggctggcgct 39420
gctgcggact ggcaacagcg tgggcccggct gcgggcactg ccggcgggtga catcctggaa 39480
tccagagcag ctctggaggc tggcggaggc agccgactac acgtgccacg tcacctggag 39540
cgcccaggac gaggaaggcc gtttcgacgc gctgctcatg gcccgcgcgg ctggctcctc 39600
gcgcccggcg gcctggctga cgctccccc gcctccccct cgacctgga agagctacgc 39660
caaccagccc ctggcggcca gccgcggcg caccctcgtg ggagtgtgc gaagccacct 39720
cgagcacaag ctgcccagat acatggtgcc ctcttccttc gtgctgctgg acgcgctgcc 39780
gccc accggcaagt tggaggtggc ggactgcct cccccgagc ccgcacaagc 39840
cgagcaaacg ccaggccacc tcgcgcgcgc gacccccacc gagcgccggc ttgccgagct 39900
gtggcggcgc gtgctcggcg tgcctcgcgt ggggggtggag gacaacttct tccagctggg 39960
gggccactcg cttctggcca cacggctctt gtcgctcctc cgcgagagc tggggctgga 40020
gctgcccctg cgggtgctct tcgagcagcc caccctggcg gccatggcg gttgtctcga 40080
ggctcagagc tggagcacc aggtcccca ccctccctct gcctccatcg aggagggaga 40140
actttgagcg ccggagcggt gctcgccac gccgcgagc tgggtgtacg cctgtgggta 40200
gagggcgagc gactgcgctt ccaggctccc ccaggggtga tgacgcccga gctgcagtcc 40260
cgctgggag gcgctcgcca tgagctcctc gcactgctac ggcagctcca gccctcctct 40320
cagggaggca gcctcctggc ccagtggtc cgaaacgggc ggctggcgct ctccttcgcc 40380
cggc tgtggttcca ggagcagct caccctgagg ccccgccaa caacctcacg 40440
ggggcgtg tggtcaccgg ccgctgcac gtggcgcgc tgctcggggc ggtggctgcg 40500
ctggtgaggc gacacgaagc gctgcgcacc accctggcg aggagggcg agtcccctat 40560
tcgctcatcg gcgagccgtg gcagccggcg ctggaggtg aagcgtacc ggggtgccacc 40620
gtgggcgagc ggctggagca ggcccgagag gtggccctgg ccgagtcctg gcgccccttc 40680
gcccctggaga cggagcccca cctgcgcgtg gcctgctgc gcctggccga gcagcagcac 40740
gtgctggtgc tcagcctcca ccacatcgcg gcggatggag tcgggctgca ggtgctcga 40800
caggagctgg cggcgtctta cggcgcgctg agcgtgggg ccgagccgcg gctacctccc 40860
ctgcccctgc aggtggcgga ccttgccgac tggcagcgcc ggtgggtgga gggagaggag 40920
taccaggtcc agctcgctta ctggcgcgga cagctcgccg ggctcacgcc cctggaggta 40980
ccaggagatc atcctcgccc gcgtatcccc tccatgagag gcgcggaggt acgggcgccc 41040

ctgctctccg ctccgcaagc ccagggtgctg cgcgcgctgg ggcaaggcga gggcgccacc 41100
ctctacatga cgctcctggc cgccctgggc gtgctgctgc aacgggtggac gggccagcac 41160
gatatggcgg tgggcagcgc cgccgccaac cgcaaccgcc cgggcttgga gggcatcctc 41220
ggcttcctcc tcaacatcgt cctgctgcgg ctcgacttga gaggccgccc ccgcttccgc 41280
gagttgctgc gtcaggcacg cagggtgtgt gtggaggcct atgcccatca ggagttgccc 41340
ttcgagcacc tgggtggaggc gctccagcca ggcagcgagc gcggggacag ctcgctctat 41400
cgcggtggcg tcgcggtgag cgacacgcca tggatgcccg gccacgggct gaagctggag 41460
ggggtgcaag cgcagccgct cgactttccc cgggggggtgc tggacctgga tctccacctg 41520
tgggtgtatg acaccgggga ggggctcacc gggcggttgg agtacgccgt ggatctgtat 41580
gaggagccca cggcaaggcg gctcctggag ggcttccgcc aggtgctgga ggcggtggtg 41640
gacggg atcggcccg gccggagctg ccggtgctgg gagagcagga gcgccaccag 41700
gctccg ggtggaaccg cacacagcgc ccctatccgc gagaggccag cgttcacggc 41760
ctctttcagc agcgtgccct ccaggccccc cgggccgtgg cagtgggtgta tggcgagcgc 41820
agcctcacct acggcgagtt ggcgagcgcg gcccgcgggc tcgcacaggg tctggtggcc 41880
cgaggcgtgc ggcgaggaga cctggtcgcc cttcggctgg agcgctcgcc ggagcaggtg 41940
gagtccatgc tggccgtact ccaagccggg gccgcctacg tgccgctgga tcttctctac 42000
cccgtacagc gccaggagtt catgctccag gacagcggcg cgcggttgct cgtgcacagc 42060
ggcccgtgc cttcgtctcc ccagggtgc gccacgctgg atctccaggc atggcacccc 42120
gtccctccg acggtggcga gccctgccc cagtgcagcg gagaagatct ggcgtatgtc 42180
atctatacgt ccggctccac cgccagccc aagggcgtgg ccgtgtgcca ccgggccatg 42240
agcctgg tgtgcaacac ggactacgtt cagctcgggc cagaggatcg ggtcgcccag 42300
gctcaatg cctcctttga cgcggccacc ttcgaggtct ggggcgcgct gctcaatggg 42360
gcacggctgg tggggctcgc cacggaggag gccattcagg cgcgccggct ggccgaggtc 42420
ctgcgcgagc agcggatctc cgtgctcttc gtcaccaccg ccctcttcaa ccacgtggcc 42480
cgggagcaac cccaggcctt cagcacctg cgctacctgc tctttggcgg cgaggcagtg 42540
gatgcctcca gtgtgaggcg ggtgctgaaa cagggcgctc caggacacct tctacacgtg 42600
tacggcccca cggagaacac caccttctcc accgcctggc ggggtggaaca cctggccgag 42660
caggcgcata ccgtgccc at ggtcatccc atcgccaact cgcggctgca cgtgctggac 42720
gaagcgctgc agccggtgcc ggtgggcgcc atgggcgagg tatacctggg aggtgatggg 42780
ctggcgctgg gctactggcg ccaccccag gccaccgcg agcgcttcgt gccggatccg 42840
cacggcctgg agcccggagg ccggctctac cgcacgggag atctggcgcg gcggcaggcg 42900
gatggggccg tgggtgttcgc tggccgcgtg gacaggcagg tcaagctgcg aggcttccgc 42960

gtggagccgg cggagatcga gtcgcacctg tgcgagcact cggaggtgtc cgcggcggtg 43020
 gtggagctgc ggggcgaagg ggcctgcgg cggttggtcg cctatgtcgt ccccgcgcc 43080
 ggtggccgcc caggtgccga ggagctgcgc accttcctcc gcacccgact gcccgagtac 43140
 atgctgcccg ccagcttctc cctgctggag gcaactgcccc tcacccccaa cggcaagggtg 43200
 gatcgctcgg cgctacccga gagcttcgag gaggcctccc gcgagcaggc tccggtggta 43260
 cctccacgag gcccgcgtga ggcgctgctg gtggacatct ggagggaggt gctcggcacc 43320
 caacgggtat ccgtgcacga cgacttcttc gacctgggcg gacactccct gctggccacg 43380
 cgggttgtct cccgcttgcg agaggcgctg caggtggagt tgccgctgcg caccctcttc 43440
 gaggccctc agctctcggc gctggcggcc caggtggagg tcctgctcgg ccaccggcag 43500
 ctccgcccc ctccgctcgt gcccgctgta cgtccaccag agctgcccct ctcttcgcc 43560
 cggc tgtggttcct ccagcagctc gcgccacaaa gcaccgccta ccagatcctg 43620
 gatgcgtggc atgtgcgggg ccgggtggac gtgggcgccc tggagcgcg cctggagcag 43680
 ctcgcgccc ggcatgaggc gctgcgcacc actttcgagc ctggcggcga cggcgtgcct 43740
 cggcagcgca tccacgcgcc ggctccggtc ccgctgcggc aggtggacct gcgctcccat 43800
 ggcatcgccg cgcgggagga ggccttgcg tggtgctgc agcaggcgct ccggccactg 43860
 gagctggaca aggggcccgt gctgcgcgtg tccctgctgc gcttggaaga ggcacagtcc 43920
 ctgctcttcc tcgagctgca ccatatcgtg ggcgatggct ggtcgctgag cgtttgagc 43980
 cgagagctgt cgcacctgta cgaggcggcg ctccatggcg ctgagccggg gttggcgccg 44040
 ctgcccgctg agtacgcgga cttcgcgctg tggcagcgcg gctggttgca agggccggtg 44100
 ctgcgggagg agctgacctg gtggcgggag cggctcgcg gcctggcccc gctgcgcctg 44160
 cgacc atgcccggcc ggaagtgcag cgcttcaacg gcgcgacgta ccgcttcacg 44220
 ctcccggggc tacgggtgca ggcgctgcgg cggctcgggc atgagcacgg ggccacactc 44280
 ttcattggtg tgctcgccgg cttcaatgcg ctgctggcg gctacaccgg gcagacggac 44340
 atcgccattg gcgcgcccac cgccaaccgc acacgtgggg aggtggaggg cctcatcggc 44400
 ttcttcgtca acacctggt gctgcgcacc cgcctggaag gcaaccctc cttcctcgag 44460
 ctggtgaggc gggtagggga gacaacgcta gaggcctacg cccaccagga gctgcctttc 44520
 gagaggctcg tcgaggagtt gcagcccag cgccaggcca accagaacct gctggtgcag 44580
 gtgctgctcg ccctgcagaa cgcgccccgc gagccgttgc ggctggcggg cctggaggcc 44640
 gagcacctgg agtacctggt ggccaccacg cgcttcgacc tcgagctgca cctgtgggag 44700
 gaggaagagg ggctgagctg catcgccgtg tatgaccgcg cgctgtacgg cgcggggacg 44760
 gtggagcggc tggtagggcg ctggtgcacg ctgctggagg gcgtggccga gctcccggcg 44820

cgccgcgtgg	cggagctgcc	cctggtgcct	gcccgggagc	tgcgacaggt	tccgccgccc	44880
tccccgcgcy	cggcgatcga	aacaagcatc	ggcgcccgcy	tctcggaggt	ggcgcggcgg	44940
cagccaggcg	ccacggccgt	cacccaaggc	ggggggcacc	tcacctatgc	agagctggag	45000
gagcgctcgg	aacgcctggc	ccgctacctg	gcctggctgg	gcgtgcgcgc	gggcgacaga	45060
gtgggggttg	ccaccgagcg	cacgctggag	cggatcatca	gcctgctagg	catcctcaag	45120
gcgggagccg	cctacgtacc	gctggatgtg	cgccagccag	cgcgtcggct	gagcctgctg	45180
gtgcaggccg	cgggcgtgcg	caccgtcatc	gccgaggagc	aggctcgcac	ggtgctgtca	45240
ggcctggggc	agccactgac	cctggtcgat	gccgcccagg	agccggcctc	cgcgagcag	45300
gtccccgcgc	tcggggccgga	gcgctcgctg	ggcggggaca	tgctcgccca	cgtgcttttc	45360
acctcgggct	ccaccggcga	gcccaagggc	gtctgcattc	cccaccgtgc	cgtgctgcgg	45420
ccatcgtg	agccctccta	cgtccagctc	tcgccgcggg	aggctcatgt	gcactacgca	45480
ccgggaggt	tcgatgcctc	caccttcgag	gtctgggggg	cgtgctcaa	cggggcaagg	45540
ctcgtgctgg	tccctccgga	acagcagtcg	ctcgagagcc	tgggacagga	gctgagcacc	45600
cagggcgctca	ccgtgctgtg	gctcaccgcc	gggctcttcc	ggctcatggt	ggaggagcag	45660
ctcaagagcc	tgcgcggcgt	gcgccagctg	ctcgccggag	gggacgtgct	gcccattgcc	45720
caggtacgcc	ggctgcgcga	ggccctcccc	gagtgccagc	tcatcaacgg	ctacggcccc	45780
accgagagct	gcaccttcac	ctgctgtcac	cgcgtgggca	gccccagga	gctgggcggc	45840
tccgtgccc	tcggcacccc	catcgacctg	ggctgggtga	gcgtgggtga	cgagcggctc	45900
cagcccgtgc	cggacggagc	cccgggcgag	ctgctcgtgg	gcggcccccg	gctggcttgg	45960
gggtacctgc	aacacccgga	gctcaccgcc	gagcgcttca	tccccgatcc	gctcagccgg	46020
acggggggg	ctcgcgtcta	tcggacggga	gacctgggtg	ggcgagggga	ggatgggacg	46080
ctgggttcc	tgggcccgcgt	ggaccaccag	ctcaagggtac	gcggcttccg	catcgagccg	46140
ggcgaggtgg	aggccgcggt	gctcaccac	ccggcggtgc	agtccgcggt	ggtggtgggg	46200
cgcgagggcc	ccggcggcaa	ggagctggtc	tgctacgccg	tgccgcgggt	ggagagctcg	46260
gagcagggct	cgcagcagga	gcagcggctg	gtacacgagt	gggagtccgt	gttcgacggg	46320
cacatgtacc	gcgaagcccc	cgtgggcgga	gagccgacct	tcaacatcgt	cggctggaag	46380
agcagctaca	ccggccaacc	cgtggccgtg	gaggagatga	gggactggct	gcgccaccgg	46440
gtggagcgcg	tgcgcgggct	caggccacga	cggatcctcg	aagtgggctg	tggtacgggg	46500
ctgatgctct	ttgccctgct	gccgcactgc	gagcgctacg	tgggcacgga	tttctccccg	46560
gcggcggttg	actacgtgcg	tcgctacctc	cccccgagc	accggggccg	cgtggagctg	46620
ctacaccgca	cggcggacga	gtggagcggc	gtggcgggcg	gctccttcga	cgcggtgctg	46680
ctcaattcgg	tggtgcagta	cttccccctcg	caggagtacc	tgcggcaggt	gctggccccg	46740

tgcgtggagg ccgtggagga cgggggcttc gtcttcgtgg gggatgtgcg gagcttgccg 46800
 ctgctggagt ccttccacgc ctcggtggag ctggagcggg ccgccccctc catgccgctg 46860
 gaggcgtggc gcgagcgggt gcggcgtgcg gtgctggagg acaacgagct ggtggtggac 46920
 ccggcactct tcgtggcgct ggcccatcag catccacggg tgagccacgt ggatatcgag 46980
 ctgacgcgcg gcacgcaccc gaatgagatg gcacgcttcc gctacaacgc cgtgctccac 47040
 atcggggccgc gcacgccgcc accggcctcc gaggtgccgt gggtggaactg gtccacgcaa 47100
 ggactgagcc tcgatgcact gcgggctcgg ctccggcagg gcccgccagg gccactgggg 47160
 gtggcaggca ttcccaatgc gcgagtgtcg cccgcggtcc gggccgccga ggcgctgggc 47220
 agcacaggca gcgcgcggcg ggtggaggag ctgcgccggc gcctgtccca acccggcaca 47280
 ggggccagg atccagaccc cttctggcaa ctggccgagt cgctcggcta cacggcggca 47340
 tgggt ctcttgggcg gagggacggg gccttcgacg tgctcttctt cccggcgacg 47400
 ccagggatgc acccgcggtg gctcggcccc acgccgctca accgcacgcc gccccagcc 47460
 tccgcgcgtc tgtcctcgga gcctcggcgg gccagcctct cactgaggct gggctccgcg 47520
 ctgcggggccc acctgcagac ccatctacca gacttcatgg tgccctcacg cttcgtggtg 47580
 ctgcagtccc tgccgctcac tcccaatggc aagggtggacc gcgcggcctt gcccgteccc 47640
 gactcgcgtc ggctggaatc tgccccgctg gtgcccccca gcaacgagct ggagcgggtg 47700
 ctggcgaggg tgtggaagga agtgctggga ctggagggaag tgagccggga ggacaacttc 47760
 ttcgacgtgg gagggcactc gctgctgctg gcgcaggtgt gcagccggct ggaggcccga 47820
 ctgggccggc ggctcgaact ggtgaccctc ttccgctact cctccattgc tgccctggcc 47880
 gagcacctgc aggcccccca ggagctggca gccgccgagg cgcaggtgca gcgcatggcc 47940
 gcgcg ccttgctcca gcaacaggca gcccaacgcc gccggggcgg ttggaagcgg 48000
 ggagctccca atgacaccta gtggggatga agcgtgcag tcttccatcg ccctggtagg 48060
 catggccggc cgcttcccgg gggccccgga cgtggagtcc ttctggcgca atctggtggc 48120
 cggagtggag tccatttctt tcttctccga ggaagagctg agacaggcgg gcgtgtccga 48180
 gcagatacgt cggcgccccg agtacgtgcc cgccaagggt gtgctggaag acctggagct 48240
 gttcgacggc ggcttcttcg gctactcgcc gcgcgaggcg agccacctgg atccgcagca 48300
 acgcctgctg ctggagtgt cgtgggaggc gctggaggat gcgggccttc gcccgatca 48360
 gctcccaggg tgggtgggcg tctacgtggg cgccggggac accagctacc gcttccagct 48420
 ctacccagac tttctcgcca cgcgcgtggc ctacaagctc aatctgcgcg gccccgcgct 48540
 cgscatccac accgcgtgct ccacctcgct cgtctccatc aacatggcgt gcagcgcgct 48600

gcgcggccttc gagtgtgaca tggcgctcgc gggcggcgtc tcgctgcggc tgccccgcgcg 48660
ctccggctac ctctacgagg aggggggagt cgcctcgaag gacgggcact gccgcccctt 48720
cgacgcgcgt gctaccggca ccgtcacggg ggatggcgtg ggctggtgg tgctcaagcg 48780
cctggaggac gcgctgaagg ccagggatcc catccacgcg gtgatccgcg gctgggcgct 48840
caacaacgac ggcgcctccc gggctggctt caccgcgccc agcgtggagg gccaatccga 48900
ggtgatcgcc ctggcgcacg ccgcggcggg catcagcgca cgcgacatca cctacgtgga 48960
ggctcacggc accggcactc ccctgggaga cccgatcgaa gtggcggcgc tcacccgcgc 49020
cttcggggcg catacgcgtg acaccgcctt ctgtaccctc ggtgcggtca aatccaacat 49080
cggacacctg gatgcggcgg caggagtggc cggggtgatc aagacggtgc aggccttgcg 49140
ccaccggctc atccctccca cgctccactt cgagcgcccc aatcccgcgc tccacctgga 49200
gcgcgccc ttcttcgtca acaccagcc gctcccgtgg gagagcccgc gcgggcctcg 49260
gcgcgggg gtgagctcct ttggcattgg cggcaccaac gccacacgc tcttcgaaga 49320
ggctccgcgc ccgcccga gcggcccccac ccgtcccaac caggtgctgc tgctctcggc 49380
ccgaagcacc agcgcgctcg agcacatcg aggacggctc gcggcacacc tgcgccgcca 49440
cccggacctg gaactggcgg acgtggcctt taccctccag gtggggcgag cccgcttccc 49500
ctaccggcgc gccctcacct gtcgcacctt ggccgaggcc atggagcgcc tggaggctcc 49560
cgagccgcgc ccacccgagc cgcttgctca cgagggagag cgccccctc tcgtcatgct 49620
ctttccaggg cagggcactc cgctggctgg cacggcccgt gcgctccatg aatccgagcc 49680
caccttccgc caggcggtgg agcagtgtgc ccggctcctg aggcagacgc tggggctgga 49740
tgtcaggag gtgctcttcc cctccgcgga gcaggaggag caggcacgcc ggctggcggc 49800
gcgcgcgg gtggcccagc ccgcgctctt caccctggag tatgccctgg cgcagacctg 49860
gcgcgctgg gggctccaac cgcaggcgtt ggcaggccat agcctgggcg agctggtggc 49920
ggcgtgcctc gcgggtgtct tctccctgga agatgcactt cagctcgtgg cagcccgggg 49980
acagctcatg cagggatgcc caccgggggc catgctggcc gtgccgctgc cggaggccga 50040
gctggcggcg ctgctgggca gcgagctgtg tatcgccgcg gtgaacgggc cacgggcctg 50100
cgtggcctcg ggtcctctac cggcggtaga ggcgctcacc gccgcgctgg agagccgggg 50160
cgtgtccagc cggcgcctgg agacttccca tgccttccac tctgcctcca tggaggcatg 50220
ccaggggcca ctcaccacgc tgctgcggcg catgcgcctg caggcccctc gcctcccctg 50280
tgtctccggc ctcaccggcc ggtggctcac cggcgaggag gccacggagc ctacgtactg 50340
ggcccgccag ctccgcgagc cggctacgttt ctccgaggcc ctcgagacgc tctggagcct 50400
caaggagcca gtgctgctgg aggtaggccc cggcaccacg ctcaccgcgc ttgcgcggcg 50460
gcacccacc cgcgccgcc gcacccagga ggtggcgagc cttcccgtgc aaccggacac 50520

ggccgtgccg tgcattgaag aggccgtggg tgagctgtgg caggccggcc tggagctgga 50580
ctggagcgcc ctgcacgccg cgccacgcca ccgcgcacac cttccaccct accccttcga 50640
gcgccagcgc tactggattg aaccggaggc tgccccgcag ccgcgcgcgc agcagccgac 50700
gcccgcgtcc cttgtgcccc cggagcagcc ctgcgcgag gccctggaag actggttcta 50760
cgtgcccacc tgggagcagg cacctgccac gagcgggggg ggacagcccc tggcggggccc 50820
ggtgctcgcc ttcattggact cctcgggcct ggccgagcag gtgctggccg cgctgtggcc 50880
cgccgactcc ggccgcgtcc tcaccgcgt cgagccggcc gggcactatg agcaactcag 50940
tgagcacgcc ttccgcctcc gcccagagag cgaggaggac tgggacgcgc tcttcaggc 51000
gtccagctcc cagggccggc tccccgtcg catcctccat gcctgggctc tcaccgcgga 51060
gcccggcccc tgtaccccg gacggggaagc ggtgctggaa cagggcttct tcagcctgct 51120
ggcc cgtgcgctcg gccgccacgc gcctgagcgc cctgtacagc tcgaggtgct 51180
gtccagcttc gtccacgcgg tgggcccgcg ggagccgctc gagccgctca aggccacgct 51240
gctggggggc tgtgcggtac ttccctgga gtaccctcac gtgcagtgcc gcaccattga 51300
cgtgcggccc gggagcgagc cacgggaagt gctggtgagg agcctggccg ccgagctggc 51360
cgctcccatg ggagagagcc cgggtggcctg gcgcgacggg cagcggtagc tgcgccgcgc 51420
cacccggcag aggctcgagg cctcgcggcc cctgcgcagc cttcgggagc gaggcgtgta 51480
cctggtagca ggagggtggt gtggaatcgg cctggtgctg gcgcgagcgc tggcccagcg 51540
ggcgcgtgct cggctggcgc tactcaccca ctgcgccctc cctccccgag agcagtggga 51600
gcagtggctg gaggaagccc cggcgacccc ggagccggcg tggcggagcg aggccgaccc 51660
ctcggagcgc cgcaggaccc agcaccgcat ccgctgcctg ctggagctgg agcagctcgg 51720
gggtg caggtgtaca cggcggacgt ggcggaggag gccgccgtgc gctcgggtggt 51780
ggagcaggtg cagccccgt gggggaagat ccacggcgtg ctgcacgccg ccgccacgtt 51840
cgacgaacgc gtcattccagc tccgcacgca cgagcagtcc tcgcggggcc tgcgcaccaa 51900
ggtgcggggc agcatggtgc tgcacgaggt gctggcgagc gaggggttgg attggttcgc 51960
cctgtgctcc tcgctggcgt cggcgtggg ctcatcggc caggcggact actgcgcggc 52020
caatgccttc caggatgcgt atgcgcacca cctgcgcggg cagggcttca cgggagcgct 52080
ggcgtggac tggggcacgt ggagagatac gggggcggcc atgcggctgg tggcacgcac 52140
ccgacggggg ggccatgaga agccgccac gccgctcacc caccactct tcgattgcga 52200
acagcgcgag ccgggcggga cgcactggct cggcctcacg ctgaggggtg gagaggactg 52260
ggtggtggac gagcaccggc tgcaaggggt gccaacactg cccgggggtg cctacctgga 52320
gctggcgcgg gcggcgtgtg ccagggcgt gggggccgag gcggtggagc tggcggagct 52380

gttgctgctg gagcctctga cggtagctcg aggcgaatcc aggcaggtcc gggtaggtgct 52440
ccagcccgag gggcaggctc atgccctgcg ggtggagagc cggtcggagg aagcgcgggg 52500
atggaatgag catgcgcggg gccgggtgcg cggctgcct cggctggccg agcgcatcca 52560
gcccagactg ctgcgcgccg cctgcgaaca cgagcagccc gtgcccggag agcccagga 52620
gcaaggccct gtccacgccg gagcacgctg gcatggcctc ttccagtggg ttgcgcggg 52680
ccctcgccag gccctcgccc agctcgcgct accggagccc ttccacggtg acctcgagcg 52740
cttcgagctc caccggcgcg tcatggacat ggccaccagc ttcgccattc ccggcgaggt 52800
gccctggctc gcccttggtg atgagcgctg gctcattcac ggtccgctgc caccgaggt 52860
gctcagccac gtgagcctgc ccgaggagtc gcaggctggc gcgcaacaac tccggctaca 52920
ggtgcggctg ctggatctgg agggctggga gccgggtgcg atcgatgggt acctgctgcg 52980
gctgaag ccagcgacg ccagtgtcga gccggcgcg cccaacgtgg aagtcgccgt 53040
ggcgcggg gggctgctgg agagccttg cctgcgccgc tgcaccgcc ccgccccgg 53100
gccgcgccag gtggagatcg aggtggaggc cgctgggctc aacttcctgg acgtgctggg 53160
cgcgctgggg atgatgccg cattggaggc ggaggagagc gtactggggc gcgagtgctc 53220
cggacgcatt gccgccgtgg gcgagggcgt cagcgggctg cgctggggg acgaggtgct 53280
ggcggtgcc ccaggctgct tccgctccta cgtgctgggt gatgagagcc aggtgggtgcg 53340
caggcccgcc tcgctggggc tcgccgaggg gccggcccag atggtgccgt tcgccacggc 53400
gtacttcgcc ctgcacaccg tgggccgggt gccggcgcg gagcgcatcc tcatccacgc 53460
cgcggccgga gggctgggtc tggccgccgt tcagctcgca tcccggaccg gggcgagat 53520
attggccacc gcgggcagtg agcagaagcg cgagtacctg cgctcgctcg gcattgctca 53580
cctctggac tcgcgcagca cctccttcgt cagcgaagtg cgcgagcgca ccggcggggc 53640
cctctggat gtggtgctca actcgctggc gggagagctg ctctggcgg gcctgtccgt 53700
gctggccccg cacggccgct tcctggagct ggggaagagg gacctgtatg cggaccagca 53760
ggtgggcctc cgaaccctgg ccgagggca gactttcgcc gccattgact tcggtcccca 53820
ccaccggac ttccgagcgg tgctcgagga ggtggccacg caactaccc agggccagct 53880
cgagccattg cccaccgcgc tcttccccgc gcggcaggtg gccgaagcct tcagcttcat 53940
ggcccgcgcg ctgcacatcg gtgcgctcgc cgtctccatg cagggggcga cggcattgcc 54000
cgctccatg actcggggct ccaggccgc accggtggcc gtacctcctt gggaggaccc 54060
gcggctggcg ggcggcatct cctctgaaga gggtagcgag gccttcctgc gcgcgttgga 54120
gcaaggggca ccgcagctca tcatctcccc ccaggacttc agctcgctgc tgcgcggcct 54180
gggcggcagc cagggcgctg gcgaaaagga gcgcctcgtc accgggcgcg ccgcccgcg 54240
cgagccgcag gccttgccac cctcctcgct ggagcagctc atcgagcagg tgtggcgcaa 54300

gcacctgggt gtggagcgcg tgcagcccac ggacagcttc ttccagcttg gaggagactc 54360
gctgctgggc atccaagtgg cggcggatct ccgcaggcac ctgggtgtgg agctgcccac 54420
ggccaccctc ttcagccacc ccaccctcgc cgcgctggcc gcggtctctgc gggctcgaca 54480
gggtgaggcc gcggctccca ctgccccgc gccagcgctc gtgccggatc cagccgcgcg 54540
cttcgagcct tccccctca cggatgtgca ggaagcctac tgggtgggtc gccgctcggc 54600
cttcgagctc ggcggcgtcg ccgcccattg ctacttcgaa atcgaaagcc cggggctgga 54660
ggtggagcgc ttcattccaat gctggcgcca gctcctgcag cgccacgaca tgctgcgcat 54720
ggtggtgctc ccggatgggc ggcagcaggt gctcgagcag gtgccggagt acacgccgga 54780
ggtggtggag ctgcgggggc tctccccca ggaggccgag tcccgccggc tccagctgcg 54840
tgagcgcatg gccaccagg tctgcgcag cgaccgctgg ccgctcttcg agctggtgct 54900
gtac gagggaggcg tccgcatcca catgagcatg gatgccctga tgctggatgc 54960
gtggagttca gcggtgcttc ggcaggactt cgcccagctg taccacgagc cgggccggcc 55020
gctggagccg ctggccatca ccttcgcga ctacgtgctg gcggagcgcc ggctgcgcga 55080
gggcgaggcc catgagcgcg ccgcgcata ctggtgggct cggctggaca cgctgccgcc 55140
accgcccag ctgcccctgg tgaaggaacc ctgcgagctg gagcacgcgc ggttcaccca 55200
ccgcgaggct cggctcgagc cacaccgctg ggcccggctc caggagcggg cgcgcgccca 55260
cggcctcacc cctcgggccg cctgcatggc cgcttcgcc gaggtgcttg cccgctggag 55320
ccgtcacccg cgcttcaccc tcaacctcac cctcttcag cgcttgcccc tgcaccgcga 55380
ggtggacgag ctggtgggcg acttcacctc cctggtcctg ctggaggtag aggcacacgc 55440
ggcgagcacc ttcgccgagc gtgcctcccg gctccaggca cagctatggc gggacctgga 55500
cagc gtgagcgccg tgcagctcat ccgcgagctc gtccgcaccg gccgccgctc 55560
cccgggcgcc atcatgcccg tcgtcttcac cagcctctc agcctggatg cgcggcgcg 55620
ccccagggc agcctctcct tcttcgaggg agaactggtg tacagcatca gccagactcc 55680
ccaggtgtgg ctggaccacg gagtccacga ggaggagggg gcgctcgtcc tggcgtggga 55740
ctcggtaggag gcgctcttcc ctccgggcat ggtggacgac atgttcacg cctaccagcg 55800
gctgctgggg gcactcgccg aggaggagca agcgtgggag ggcgagctgc cggagctgct 55860
gcctcctgcc cagcgtgagt tgctcgcgcg ctacaacgcc acccaggcgc cgcggcccag 55920
cggacggctg gaggagggct tcttcaccca ggcgcggctc caccocgagc tccccgcgct 55980
gctcgacccg gagcgacccc tgagctacgg cgagctggca aggcgagccc aggcgctggc 56040
cgcgcgccta cgcgagctgg aggtgcagcc tcaggagttg gtggccattg ccatgcacaa 56100
gggctgggag caggccaccg ccgtgctcgg cgtgctgcag gcggccgcgg cctacctgcc 56160

gttggatcca gagcagccgc cgctccggct ccaccagctc ctggaggagg ggcccgcccg 56220
cgtggtgctc acccagtcct ccttgctgca caccgtgccc tggccgccgg gtgtgcaggt 56280
gatcgccgtg gacgaactcg agcctgcaac cgaggccccc ccgctaccgc ctcgcggtac 56340
accggagcac ctgcctacg tcatctatac ctccggctcc accggcaaac ccaaggggtgt 56400
ggccattgaa caccggggccg cgctcaacac cgtggtggac ctcaacaccc gctttggcgt 56460
cggcccgagg gatcggtgctc tgggcctgtc cgcgctcacc ttcgacctgt cgggtgtacga 56520
cgtgctgggg ctgctcggcg cgggcggagc gctggtgctg cccgcggcgg aggcggagaa 56580
ggatcccgcc cactggtggg agcggctggt ggctgggcgg gtcacggtgt ggaaactccac 56640
cccggcgctg atgctgctgc tgggtggagta cgccgagcag cgcgggctga agctgcccg 56700
ggcgctgcgc ctggtcatgc tcagcggcga ctggatcccc gtggcgctac cggatcgcat 56760
cactc ggcagggacg tgcaggtggt gagcctggga ggcgccaccg aggcttccat 56820
ccatt gcctacccca ttggccaggt ggcaaccgag tggaagagca ttccctatgg 56880
catgccgctg gccaatcagc gattccacgt gctggacggg cggctggagg cacggccctg 56940
gtgggtgccc ggcgagctgt acattggcgg cgaggggctg gcacgcgagt actggaggga 57000
tgagccgctc accgcaacgc gttcatccg tcaccgcgc acaggcgagc ggctgtaccg 57060
caccggggac caagggcgca tgctgccga agggagcacc gagttcctcg gccgggagga 57120
tctgcaggtc aaggtgcagg gcttcgcgt ggagctgggg gagattgaag cggcgctggc 57180
ccagcacccg gcgctatcgg cgagcgtggt ggtggcacga ggagagcctc ggggagtgcg 57240
gcggctggtg gcctacgcgg ttccctcgtc gggtcagacg cccgcggcag gcgagctgcg 57300
ccgctacctg gcggagcggc taccgcgta catggtgcc tccgccttcg tcctcctgga 57360
gtctgccc cgcagccgca acgggaagat cgcccgagat cagctccccg agccgcagca 57420
caggga ctggtgcac aggcgcggc ggccgacccg ctcgtagagc ggctggcagc 57480
cctggtgaaa gaggcgtga ggctcgagcg cgtggagccc caggacagcc tgctggacct 57540
gggggcggac tcggtggcg tcatccgcct catcaaccgc ctggaggcag agctgcagtt 57600
ccgcccgcga ctggccgaca tctacgagaa cccacccgtg caggggctcg ccacgctcca 57660
ccaagagaag acaaagagcc agggagaggg aggcgtccg cggctcacgg cggcccgctc 57720
cacgcttctg cccgccgagg agtggggcg cttcaaggcc aaccgcccgg gcctgcgccg 57780
cttccccgat ggaacgcctg aggtggcact gccaggcagc ggcttggcgc cggccccga 57840
ggagctgaca gctctcgagc gccgccgcag tgtgcgcacc tactccctcg agcccgtgag 57900
ccatgagcag ttgggacggc tgctggcccc cttgcgcgag tgggaggtgc agggctcgcg 57960
gcgttacctc tacgcctccg cgggcgggct ctaccgggtg cagctctacc tccacctcaa 58020
gcccggccgg gcgcgagggc tcgagcccg cacctggtat tacgatccca gcacccatcg 58080

gctggtgctc ctgtccgccg gagccgggct ggatcgccgc atccatgata cgcaccagaa 58140
 ccaggccatc ttgactcgg cgcggttctc cctcttcctc atcgcccgca tgggggcccgt 58200
 ggagccggta tacgccgaac atgccctgca cttcgccacg ctggaggcag ggctgatgac 58260
 ccagcttctc gatctgggcg cggctcccag tgggctgggg ctgtgccata tcggcgacct 58320
 ggacttcgcc caggcgcggg ggctcttcca cttggaggag gagcacgtgc tgctgcacag 58380
 cctggtgggc ggagtactcc cactcgggg gcaggaggcg gcctcgggtc ccgctgaggg 58440
 aggaacggag gcgcggcaac tggcgagct cctgcaacag gtgaagacgc tcacgcccga 58500
 ggccgcgcga gcgctgctcg aggcccgccg cggcagcaag gggagaccac atgagtaagc 58560
 tgcacgagga gctggagagc ctggcgccgg agcagcgga gctactcgcg gccctgatga 58620
 aagagcaggg cctggacgag ggcgcattgc tgatgcccggt ggagcgcaag cccgaggggc 58680
 tctctc gtccgcccag cagcgcatgt ggttcctgca acagctcagg cctacgagcc 58740
 ccttctacaa cgtgcacgcg gcgctccggc tcacgggaaa gctgaagggtg gagtgcctgg 58800
 tgcacagcct gaatgagttc gtccggcgtc acgagccgct gcgcacgggtg ttccctccg 58860
 ccggagggtca acccctgcag cgcctcctcg cggccgcacc ggctgcgctc gagcagcgcg 58920
 acctgagcgg cgtgcccgcc caggagcgag aggcggaggt gtaccgcgcg gtggagcacg 58980
 cagcgctcgc ctcttttgat ctggagcgag agccgcccgtg ccgcttcctc ctgggtgcgag 59040
 tggagccgga ggaacacgtg ctgggtgttcg ccacgcacca catcgacgcg gatggctggt 59100
 cgctcggcgt ctctgtgcag gagctgtgcg cgctgtacac ggctgctgta cacgaggagc 59160
 caccggcgct gccaccgctg cggctgcagt acgcggactt cggcgctgg gagcggagcc 59220
 ggctcaaggg tgggcgcgag cgcgagctgc tcgagtactg gcaggagcag ctggcagggc 59280
 acct gagcacctg ccgccagagc ggcccaggcc cccgctgtcc aagcaggagg 59340
 gcgccacgtt cgaattcgcc ctgccaccac accagggtgca ggccctgcgc tcaattgctc 59400
 aagcgcgcg caccctcgtc ttctccgtgc tgctcgccgc cttccaatgg ctgctggccc 59460
 ggtgcgcccg ccaggacgac gtggccctgg gcatgcccac cgccaaccgc aaccgcaagg 59520
 agctggaagg cctcatcggc tgcttcgcca gtaccctggt gctgcgcgcg aagccctccg 59580
 cctcgaccgc cttcacctca tggctcgccc aggtgtccga gcagctccac ggcgcctcgc 59640
 agcaccagga ggtgcctttc gaacgattgg tggagggtgct ccagccccgg cgcgcgatgg 59700
 atcggcaccc gctcttcag atcttcctcg ccatgcagca gcaccgctg cggcgcgccg 59760
 agctgacagg cctgctgctc tcggagttcc cccttcgag ccgctgggcc cgcttcgata 59820
 tdaagtcca cctctgggag tctgccaggg gcgtcgaggg caccctcatc tacgacgtgg 59880
 acctgtatgg ccaggagggc gtagcgcaac tgggtcgggc ctacgtgagc ctgctogaag 59940

ccgtggcggc ggacccgacg cggacactgg gggagctggc gggtagagacg ctggccccgc 60000
ccgtacggaa gcaggttctc gccctgtcgg agtggtccgc cctcccacgc ccgagcacag 60060
cccctcggac actggccgag gcactttctac agaccgccga gcgcttcccc acggccaacgg 60120
tcagcttcgt ccaggcacag ggctcttgca cggcctggac tctgccagag ctggtggagc 60180
gggccccggc cctgcaggcc ggcttgcggc agtggggatt gcggccgggc gacagtctgg 60240
tgctggtgct ggggagggag gaagagacgg tagaggcact ctgggcctgc gtgctggcgg 60300
gagtggcgcc cctggtgcta ccggcgccgc ccgcgagagc ggaggcgagt cccgcgctct 60360
cacgtctcgc gcatgcccgg cagctgctgg gtgggccccg ggtcctcacc cggcaggaga 60420
tgctgccccg tcttgccagg cagcttcagg tctcgccac cgccgacatc ctggggggcg 60480
tggaggagct gagagccacg ggtggcgagg cgcccctgcc cccagggcgc atggatgacg 60540
tctgtgct caacctcacc tcgggcacca ccggcaaggc caagtgcgc atgctcacgc 60600
atcaacct gctggtgcgc ctggaggcca ccaacgtcgt ctacgagtcc cagccgctcg 60660
agcgcggcct cgtctggttg cagctgcaca acattggcgc cctgtccgag taccacctcc 60720
gcccgcctcg cgccggcatg cacaccttcc acgctccac cgaggaggtg ctcgccgagc 60780
ccctgcgatg gctggagtgg ctcgagcggc atggcattgc acagacgtgg gcgccagct 60840
tcgcctacag ccacctgctg gagcggctgc gcaagggtga ggaccggcgc tggagcctgg 60900
gaggcgtgcg cgtgctgctc agcgccggag agcagatctc cgcgcccatg gtggaggagc 60960
tgatgcggag gttggctccc tcgggagtgc gggaggatgc cttcgtcgtc gcctggggaa 61020
tgaccgagac ggcttcgggg gtgacctatg cgcgcgggcc cggaacgccg ccccgcatgc 61080
acacctgga gcgcgcgagc ttgagcggtc cgcttcggca cgcggcaccc gcttcgcca 61140
cgctcgtcg gctgatggat gtaggagccc ccattgccgg caccgccctg cgggtggtgg 61200
cgagcggc cgagctgctc tccgaggagt gcgtggggcg cattcaagtgc gcggcgaga 61260
tgatctctcc cggctactac ggggacccga aggcctcggc ggcgctgctc accgccgacg 61320
gctggctgga gacaggcgat ctgggcttcc tctccgaggg agcgtgacc attacggcc 61380
gcgccaagga tctggtcatc atccacggca ccaacttctc ctgctacgag atcgagtccg 61440
cgggtggagca ggtggaggga gtggcgccct cctcggcggc ggcggcggcg gtgcggatgc 61500
tcgaggggag cagggaggag ctggcggtct tcttcgtgcc cagggaggga ctcgctccgc 61560
aaccctctgc ctactcctg tcgcgcatcc gccagcaggt gctcgagcag gtgggggtgc 61620
ggatcgatca tctcatccc ctcgagcctc accagctccc acgcacggag ggaggcaagc 61680
tgcgccgctc ggagctgagg gcgcgcttcg aagcaggtga gctgagggcg ccgcaaccgc 61740
ctccggtccc gagccctcgc cgcccgctgg agcagctcat cgctcctgc tggcgggagg 61800
tgctcgagca ccaggacatc gcgcccggag ccagcttctt cgacctgggc ggcaactcca 61860

tcctcctggt	gcgcgtggag	cgggcactgc	gcgcgcggct	cggcctggag	ctgacgctca	61920
tggacctgtt	cgcctacccc	acggtgcact	cgctggcgga	ctacctggag	cctcgagccg	61980
cccagctgcc	agcacaggcc	tcccctccca	cgcaggccga	gcgccggcgg	gggatgcgcg	62040
gcgcggcgct	ggagcagaga	cgactcgc	gccaggcaca	acgggacgag	gactagacac	62100
gcatgagcca	cgacacgcag	ctcgaggag	ccgtagcggt	agtggccatg	gcggggcgct	62160
tccccaggc	ccccaccctg	gaggactact	ggcgcacat	ccacgagggc	gtggacgcct	62220
ttaccagct	cacggacgaa	cagctcctgg	cctccggagt	ggggccctcg	ctcctgcgc	62280
aacccggtta	cgtgcggcgc	gccgcctgc	tggacaggat	ggaccagttc	gacgccgcgt	62340
tctttggctt	ctccccgcga	gaggcggagg	tgctcgaccc	acagcaccgg	ctcttcctgg	62400
agtgcgcgca	cgaggcgctg	gagcggggcg	gccatggctc	cgagcgcgca	agggggcgcg	62460
tctt	cgccagcgcc	agcctcaaca	gctactacct	gcattccctg	cacgggaacg	62520
cccggtgag	ggaggtgctg	ggagacttcc	agctcgccat	cgccaacgac	aaggacttcc	62580
tgcccccccg	cgtctcgtac	aagctgggccc	tgcgcgggcc	cagcgtggcg	gtgcagacgg	62640
catgctccag	ctcgtctggtg	gccgtccacc	tcgctgcca	gagcctgctc	aatggtgagt	62700
gcgccctggc	gctcgcgggc	ggctcctctc	tctccgtgcc	ccaggcccag	ggctacctct	62760
accaggaggg	aggcattgcc	tcaccggacg	ggtactgccg	ccccttcgac	gcggcgggcg	62820
cgggcaccaa	ccgaggcaac	ggcgtggggg	tggtgctgct	caagctgctc	gaggaggcgc	62880
tggcggacgg	agacaccatc	cacgcctca	tccgcggctc	ggcgtgaac	aacgacgggg	62940
cacacaagat	cggctacacc	gcgccaagcg	tggaggggca	ggcctcggtc	atctccgagg	63000
cgctggaggt	ggcggccgtc	tccgcggaca	gcacccgcta	cgtggaggca	cacggcaccg	63060
gcct	gggagatccg	atcgaggtcc	aggccctcac	gcgggccttc	cgcaagcaca	63120
cggagcgccg	cggctactgc	gctctcggt	cggcgaaggc	caacatcgga	cacctggatg	63180
cggcagcggg	catcgccagc	ctgatcaagg	ccgtgctggt	gctggagcgc	cgccagctcc	63240
cgccatgccc	gcacttcacc	tcccccaacc	cacgcacgca	cttcgagcgc	agccccctct	63300
acgtgagcgg	gcggggggcag	ccgtgggagc	cggcggacgg	cccgcggcgc	gcggggcgta	63360
gctccttcgg	tattgggtggc	accaacgtgc	atgtggtgct	ggaggaggcg	ccgccccggc	63420
cggcgccgcg	gcggggcagcg	cggccctacc	agctcctgcc	gctgtcagca	cgcacggagc	63480
gcgcccgggg	ggaggtcgag	gcccggtgc	gcgagcacct	gcgccagcag	ccccaggagc	63540
cgtggaggga	ggtggccac	acgtccagg	taggcgcggc	ccacatggcc	tggcgcacag	63600
cgctggtgag	cagcagccct	gccaggcg	tagagctgct	ggagaggcgc	cgacccgagg	63660
cgtgctgcg	tggccagagt	gcggcccagg	cccgtccgt	ggccttcctt	ctaccgggccc	63720

agggctcaca gtacgtgggc atgggagcgg cgctccatga gtccgaggcg cccttccgtg 63780
aacaggtgga tctctgtgcc gggaaactcc agggcgtgct cgggttggac gtgcgccgcc 63840
tgctgtaccc tggcccgcgg gagcgggaat gggcccagga gcgcctgcgg gagacgcggg 63900
tatgccagcc ggtgctcttc accgtggagt acgcgctggc ccgactgctg gaggcctggg 63960
ggatacgccc caccgcgctg ttggggccaca gcctgggcga atatgtggcc gcgtgcctcg 64020
cgggcgtggt ctccctggaa gaggcgctgg aggtggtggc cgcacgtgga cagctcatgg 64080
gcagcatgcc cccggggggc atgctcgccg tggggctccc agcccaggaa gtggaaccgc 64140
tcctacccgc ggcactggcc ctggccgcgc acaacagccc ccaggcctgt gtggtggcgg 64200
gccccaccga gcccctggcc gagctgcgcg cactgactga gcagcggggc atcgcgtgca 64260
cgctcttggc tgtctctcac gccttccact cgccgatgat ggagccggcg gtggcccat 64320
tggcccg gctgcgccg atgcatctgc ggccctccag cctgcccttc atctccaatg 64380
tggggcac ctggatagag gccgaggagg cgacctcacc ggagtactgg ggccggcacc 64440
tgctgcagcc ggtgcgcttt gccagggggc tggagcgggt gtgcgagggt gtgcagccgc 64500
ggctgctggt ggaagtggg cggggccaca cactggggcg gctggcgggc cgccaaagct 64560
ccggccccgt gcaggtggtg tccacgctgg gctccagccg ggaggaaagc tcggaggtgg 64620
agcggctgct gacggcaatc gggcgactgt ggggtggagg agccgaggtg gactgggctg 64680
ggctccaccg cggcgaacgc cggaggcgcg cggtgctacc cacctaccct tttgagcacc 64740
agcgctactg ggtggagaca gccccccagc cttcccctcc cgagcggcct gggacacctg 64800
ccgagagccc tgtcaccagc agcttctacg tgccaggttg gagccgcgcg gctctgccct 64860
cggcgggccc ctcgagacgg gtggggccggc tgctgttgtt ggcgagggcc catgggtgga 64920
gagggggt cgcgagcgg ctccggggccc ggggacactc cgtcaccttc gtcgagccag 64980
gaggggt cgagcgctg acccggagc actggcgctt gccccgggc cgccgcgagg 65040
acttccaacg cctgctggag gactccggag agctgccctc gagggtgctc cacctctggc 65100
tgctggggag cagccagagc cccagggagc gcggcttcta caccctgctg gcgctggccc 65160
aggcactggg agccacggc acccgggccg cgggtggagct cacggtggtg accgatcagc 65220
tctacgcggt ggcagagggc gagccgatac agccgctcaa ggcgctcctg cagggccctg 65280
cttccgtgct tccccaggaa ctccccgggt gcacgtgccg cctcgtggac atggccctgc 65340
cgccaggcgg cgtggcgag gagctgctgg agcggctggt ggcgagggtg gagtccaccg 65400
cgtccgaacg ctcggtggcg taccggggcg cggctcgctg ggtgcgcgag ttcgtccccg 65460
tgccgctgcc cccgcccag ccttcgcagc tcccgcttcg gcagagaggg gtgtatttga 65520
ttgtcggcgg cctggggggc gtagggctcg cgctggcaga gcacctggcg cggcgcgctgt 65580
cggcgcggt ggtgctcacg ggccgctcgc ccacgccacc gcgcgagagc tggagcgcat 65640

ggctgggcac tcccacgcgg ctgcggctct cacaggagct cgagtggctg cgcggtgccg 65700
 ccgagcagat cgagcaccag cggccctgc actccctggc cgacagtccc ggcttgaag 65760
 agtcgctgcg cctgctgtgc gccagctacc tctaccactt tctcttcctt cttcaggcgc 65820
 ctctgagact tggagagccg agggcgatgc aggcattgcg tgagcgcctg gggctgcagc 65880
 ccggcttcga gcgcctcttc tccttcatga tcggcaccct ggagcaggcg aagctgattc 65940
 gagtgggaga gggcatgctc gagggtcagg tggagccagc ccacgtgccc acacctcgag 66000
 cactgcacga gcgactgctc gaaggctacc cggaggtgtc aggcctgctg gagctgcttg 66060
 agcattgtgt gcgccactac cctgaggtgc tccgagggag cctgccggcc ctcaagtgtgc 66120
 tctacccctc gggccgctcc gaggaggact ccgcacgaag cggggtcgag tggagcagca 66180
 tggggcagtg cgtggcgctg ctgcggcatt tcctcgcccg ccatgccgag cgcacgcagg 66240
 ccct gcgcctctc gaggtgggag gcggcagtg cgtggtgctc caggccctgc 66300
 tgccgctgct gcggcaccac ccggtggagt accacttcac ggatattggc ccctccttcg 66360
 tccgcgccat ggagggagtc ggccgcccgc agggcctcac cttcctccac acctcggtgc 66420
 tggacatctc ccgcccctcc ccagagcagg gccatccgcc tggctcgtat gatctggtga 66480
 ttgccctcaa cgtggtgcac gccacccgc gcgttcctca gtccctggcc cacctcgaga 66540
 gcctgctcgt ccagggcggc cacctgtgcc tgggtggagac ggtgaagcag cagccctggg 66600
 tggacatgat ctggggtttg gccgaggggt ggtggagcta cgaggacgag ctgcgcaccc 66660
 gctctccctt gctggaggta ggcgactggg agcacgccct gcgcgacgtg ggctttgccg 66720
 aggtggaggt gctgccagcg gccgtggagc agcgtcacg ctgggacaac gtgctcctca 66780
 ttgccacgag gcccggcgag agcgggcttc agccagtggg cgggcgcgcg gccatgcagg 66840
 atccg ccggtgctg gccattgaag aagcgggagg cgaggtgctg cccttgggtg 66900
 cggacgtcac cgatcgggag cgcattggcg aggtgctcgc cgaggtgaag cgcgcctatg 66960
 gggcgctcca tggggtgatc cacgcccgc tgggtgctga ggatgggctg atgcagctca 67020
 agacgcgca gtgcggccgg cgctgctgg cctccaaggt cgagggcacc ctggtgctgg 67080
 acgaactgct gcgcgacgag cactcagct tcttcgtcct gtgctcctcg ctgagcgcat 67140
 tgctcggcgc gctggggcag gcggactatg ccgcccag tgccttctc gacgcgtatg 67200
 cgactcaca gcgagggcgc acggaccgc gcaccatctc catggactgg gatcgctggc 67260
 tggaggtggg cgcgcctatg cgcctggggc tggggctggc ggcgggagca ctggggctgc 67320
 agcgcacggc acccgagag tacacggtgc gatggcaggc cgagcgtgc tgggtggctgg 67380
 acgagcaccg cctggaagga cgggccacgc tgccgggggt ggcgtacctg gagctggtgc 67440
 gagccgcct ggtccaggaa ctgggcgagg cccccgtgga gctggagcaa ctggtgctgc 67500

tctctctgct ggaagcgccc gcgggggagg aggtggaggt gcgattccac ctgcgaccgg 67560
aggatgaggg ctatgcgctg gagatccgca gccgggctgg cggcctcgcg aatgggggct 67620
ggcgagcca tgcgatgggc cgggtgagga tgcctcctcg cgggagcgct cgaccacccc 67680
accgctacg ggagctggag gaacggctcg gcttgaccca ggcgccgagg gagcatgagc 67740
cagctcaggg ccccgcgag ctggcacctg cctggggccg gcgctggtcc tcgctgagct 67800
ggcaccgcgc gtggaaggga gaagagggcc tggccttgat cgagctcccc gaggagctgg 67860
ccgaggatct gcggcaatgg cccctgcacc ctgccctgct ggacgcggcg accgggtttg 67920
caccgctgcc ccccggtgcc tggtgcgcgc tgcctatgg caacaccgc atccacggcc 67980
cgctgccgcg gcagctgtac agccacatcc gccggctgga gcccgccagt gccaggccg 68040
gagtgggtgcg gctggaggtg cgcctcatgg acggcgaagg gcgggagctg ctgtgcgtgg 68100
a tctgt gctccgccgg gtggaggtgg actcgttggc tcggccacag cccgctggca 68160
aggccgcg ccaggcagt cttccacgac caggcgcgct cgactcgctg cgactgcaac 68220
ccctggagcg ccttccgccc caggagggag aggtggaggt gcaggtgctc gccgcgggcc 68280
tcaatttcaa ggacgcgctg ctggcgctgg gggcggtgcc agtggagctg gccaacggcg 68340
ccccactggc gctgggagtc gactgcgcgc gcatcatctc cgcggtaggt ccaggagtga 68400
gaggcctgcg agtgggcgag gcggtgggtg ccgcggcagc aggagccttc gcctcgcatg 68460
tgcgagtcce ccaggagcag gtcttcccca agccagcggg cctgagcttc gagcaggcgg 68520
cgatgggtgcc cgtcactctg ttcaccgcct ggtatgccct ggaggagctg gcgcggctgc 68580
gcgcgggaga gcacgtcctc atccacgcgc cggccacggg ggtgggactg gcgggggtga 68640
agttggcgct gcggcggggc gccacggtgt acgccaccgc gggcagcgag ccgaagcgcg 68700
a tctgcg ctccctgggg gtaacgctgg ccatggactc gcgcgcgccc gggtttgacg 68760
a tcttct gcaacacacc caggggcgag gcgtggacgt ggtgctcaac tcgctgagcg 68820
gcgagttcct ctcccgacgc ctgggcgtgc tcgctcgcca cgggcgcttc gtcgagctgg 68880
gtgtaaggga catgctctct ggcggcacgc tgccgctggc tcccttcgag cgcgggctca 68940
ccttcctcgc ggcgagata gaccggggga tgaagggcta ccgggagctg atgggcgagg 69000
ccctgcggca gatcgagcgc ggagagctgg agccgctgcc ctacacggca tggccactgg 69060
agcgcgtggc cgaggcgctc cagctcgtct ccaagggcag gcacgtaggc aaggtgggtgc 69120
tcaccccgga agagcccttg tcacggccgc cagcgtccc gagctcctca aggccagtgc 69180
aaccccgggc aggcgtggcg attgtcgggc tgcgctccgc cgagggtgc gaggccttcg 69240
agcgcatect cgcggccggc ctgccgcagg tggccgtctc caccgtgag ctgcgcgcgc 69300
gcatggcgga gatcgagcgc ctgcgcgtct cctcctggga gccggcgctt ccctcgggtgc 69360
cccgcggctc ccccgccagg accgaacgct ccaagcccta tgttgctcct cgcaccgagc 69420

gcgagcgcgc cctggccgcg ctctggcagg acctgctcgg cgtctccgag gtgggggttg 69480
 atgatgactt cttcgagctg aaaggggact cgctgctcgc catccagctc atggggcggt 69540
 tgcgcaagga gctggaggtg gaattgccac tctcctcctt cctcgcccgc cctacgctgc 69600
 gcacactgct ctccgccatg ccagccccgg caacggacga gcctgcctcg gccaccgggg 69660
 caatcccagc cgccgctccc cagccgtcac cggctgtctc cagcgaacct gctcggaagt 69720
 ggcgccacct ggtgcccac caacctcagg gcgagagccc tcccttcttc tgggctgcgc 69780
 cgctgatggg caccgtgttt ccctacttca cgctggcccg ctgcctggcg cccaccacc 69840
 ccttctatgc tctccagccg ccagggttgc aggaggggca ggagcccatg gacaagggtg 69900
 aggaactggc ggccctgtac gtgcgcgagc tgagagagct gcagccgcga gggccctacc 69960
 gcctgggagg ctggtccttc ggctgcgtgg tggcttatga ggttgcccta cagctcgagg 70020
 gaga gcagggtggc ctgctgagcc tgctggactt ccctgcccct tcggggccagc 70080
 gagccagtct ctgggcgacg gcccgcttct tcagcggctc ggtgctgcgc ggctggcg 70140
 cctatacgtc cgactatctc tacctggcgg ctgcgcctcc tctgaatcca gacgtgcct 70200
 cgcgctgag cagctccctg acccgaggat gggagcgct gcggaagga gggctggtgc 70260
 aggaactgct ggaccatgcc gccatggccc ggggtggtgcc tgaggactca cggctgctgc 70320
 tgctgcgaga gcctggcatt gccccatgt tgaggctgac ccgggctcac cagcgagcca 70380
 tgctctcta tcggccccga ggtcgcctcc gccagcgcac cgtcctcttc cgcacctccg 70440
 agcaggcctg gagcttcgcg cgagacctgg gctggggagc cctcagcgcc tcgggcgtgg 70500
 atgtgcgcga ggcgcggga gaccatatga cgctgctgcg gccacctcac gtggagcggg 70560
 tggcagagca gctccgggcc ctgctcagct ccgcgcctct ccgactcgc cgctgagttc 70620
 gcgcg ccagaggctg cctcatgcat gccctttggc agccagcccg agctgtccac 70680
 ccactccagc gcctcgctca gatcgtgctt ttcgacgac tgatccaagg tgaccacctg 70740
 cgcttccacg ctgttgccca gatgagagg caccgcgga tc 70782